

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plast
Gesichtschirurgie
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Dr. Johannes Schubert)

Neues und Bewährtes in der Ätiopathogenese und Therapie der Pierre-Robin-Sequenz

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Heiko Jahn
geboren am 15. Dezember 1970 in Bernburg / Saale

Gutachter:

1. Prof. Dr. Dr. J. Schubert
2. Prof. Dr. U. Hirschfelder
3. Prof. Dr. Dr. K. Gundlach

01.07.2003
10.12.2003

urn:nbn:de:gbv:3-000005939

[<http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000005939>]

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Kurzreferat

Den Namen PIERRE-ROBIN-SEQUENZ (PRS) trägt ein Krankheitsbild, welches durch die Symptomtrias aus Mikrogenie, Glossoptose und medianer, U-förmiger Gaumenspalte charakterisiert wird.

Ätiologie und Pathogenese dieses Symptomkomplexes sind bis heute nicht vollständig geklärt. Hinweise aus der Literatur zur Ätiologie der PRS dokumentieren für wenige Fälle Vererbung, in Einzelfällen chromosomale Veränderungen. Die Mehrzahl der Autoren sieht sie jedoch als heterogen an. Die Pathogenese der entstehenden Symptome wird einerseits mit rein mechanisch wirkenden Faktoren begründet, andererseits als Folge des Auftretens eines als kausalpathogenetisch wirkenden Teilsymptoms. Verhältnismäßig neu ist die Sichtweise, dass es sich bei einem großen Patientenanteil der PRS um den Bestandteil eines übergeordneten Syndroms handelt. Die Uneinigkeit in den Auffassungen zur Ätiopathogenese spiegelt sich auch in den Behandlungsmethoden wider. Je nach angenommener Ursache gibt es unterschiedliche Vorschläge, um die Symptome zu behandeln. Die vom Behandler akzeptierte Pathogenese bestimmt auch gegenwärtig die Wahl der Therapieverfahren.

Mit dem Ziel, ätiopathogenetische Zusammenhänge aufzeigen zu können, wurden in eigenen Untersuchungen die Daten von 68 Patienten aus den Jahren von 1964 bis 2000 mit PRS retrospektiv ausgewertet und tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Für die PRS konnte eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von ♀:♂= 3 : 2 festgestellt werden. Eine genetische Disposition fand sich nur bei 10% der Patienten. Die im Zusammenhang mit der PRS häufig auftretenden Begleitfehlbildungen wurden bei 26 %, die als fakultativ angesehene mediane Gaumenspalte, in unserem Kollektiv sicher auswahlbedingt, bei 98,5% der erfassten PSR-Patienten ermittelt. Gemäß dem gegenwärtigen internationalen Trend wurde häufiger mit konservativen Methoden behandelt und nur in ausgewählten Fällen operative Therapieverfahren angewandt. Dabei zeigte sich der Schweregrad des klinischen Bildes als bestimmender Faktor.

Der Einfluss von Spaltbildung und Zungenlage auf die Unterkieferposition wurde durch Vermessungen an Mäusefeten des Stammes A/WySnJ überprüft. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Spaltbildung und verstärkter Unterkieferrücklage. Aufgrund fehlender Abhängigkeit einer verstärkten Unterkieferrücklage zur Zungenlage und Gaumenspaltbreite wurde das Symptom Mikrogenie als kausalpathogenetischer Faktor herausgestellt.

Gliederung

| | Seite | |
|-------|--|----|
| 1. | Einleitung | 1 |
| 2. | Embryologie des Mittel- und Untergesichtes | 3 |
| 3. | Ätiologie und Pathogenese der PRS | 6 |
| 4. | Klinisches Bild der PRS | 12 |
| 5. | Therapie der PRS | 15 |
| 5.1 | Sofortmaßnahmen | 15 |
| 5.2 | Dauermaßnahmen | 16 |
| 5.2.1 | Konservative Verfahren | 16 |
| 5.2.2 | Operative Verfahren | 18 |
| 5.3.3 | Kieferorthopädische Verfahren | 26 |
| 6. | Experimentelle Spaltmodelle | 28 |
| 7. | Untersuchungsmaterial und Methode | 29 |
| 7.1 | Klinische Fälle | 29 |
| 7.1.1 | Beobachtungszeitraum und Patientengut | 29 |
| 7.1.2 | Datenerfassung | 29 |
| 7.2 | Experimentelles Tiermodell | 30 |
| 7.3 | Statistische Auswertungsmethode | 33 |
| 8. | Ergebnisse | 34 |
| 8.1 | Auswertung der Krankenakten | 34 |
| 8.1.1 | Inzidenz der PRS | 34 |
| 8.1.2 | Geschlechterverteilung | 34 |
| 8.1.3 | Aspekte der Symptomatik | 35 |
| 8.1.4 | Erbliche Disposition | 36 |
| 8.1.5 | Begleitfehlbildungen | 36 |
| 8.1.6 | Syndromzuordnung | 38 |
| 8.1.7 | Therapie | 39 |
| 8.1.8 | Spaltbildung und Therapieformen | 40 |
| 8.1.9 | Kieferorthopädische Therapie | 42 |
| 8.2 | Tierexperimentelle Ergebnisse | 44 |
| 8.2.1 | Aufteilung der Vergleichsgruppen | 44 |

| | | |
|-------|--|----|
| 8.2.2 | Relation Unterkieferlage zur Spaltbildung | 45 |
| 8.2.3 | Relation Zungenlage zur Spaltbreite | 47 |
| 8.2.4 | Relation Zungenlage zur Unterkieferlage bzw. -position | 48 |
| 8.2.5 | Relation Unterkieferlage bzw.-position zur Gaumenspaltbreite | 50 |
| 9. | Diskussion | 52 |
| 10. | Zusammenfassung und Schlussfolgerungen | 63 |
| 11. | Literatur | 66 |
| 12. | Thesen | 76 |
| | Lebenslauf | |
| | Erklärung | |
| | Danksagungen | |

1. Einleitung

PIERRE ROBIN (1867–1950) war ein französischer „Stomatologe des hôpitaux de Paris“ und Herausgeber der französischen Zeitschrift „Stomatologie“.

Das später nach ihm benannte Krankheitsbild, eine angeborene Kombination von Anomalien und Fehlbildungen, ist gekennzeichnet durch

- **Mikrogenie**
- **Glossoptose** und
- **mediane, U-förmige Gaumenspalte.**

Seine klinische Bedeutung liegt in der zum Teil lebensbedrohlichen Atemwegsverlegung durch die Zunge nach der Geburt. Hierfür prägte ROBIN 1923 als Erster den Ausdruck „Glossoptose“, worunter er das Zurückfallen der Zunge in den Pharynxraum verstand. Er sah darin die Ursache für die Mikrogenie und Obstruktion der oberen Atemwege und verstand das Krankheitsbild als „atrésie mandibulaire congénitale“. In der ursprünglichen Beschreibung fehlte die Nennung der Gaumenspalte. ROBIN erwähnte sie jedoch 1934 im Zusammenhang mit der Schilderung eines Patientenfalles, bei dem dadurch die Probleme des Kindes verstärkt wurden.

Die Symptome der Trias von Mikrogenie, zurückgesunkener Zunge und Gaumenspalte mit daraus resultierender Dyspnoe und Zyanose waren bereits früher durch ULLERSPERGER (1822), ST. HILAIRE (1822), MOSCHNER (1826), FAIRBAINE (1846), LANNELONGUE und MENARD (1891) und SHUKOWSKY (1911) beschrieben worden. Es ist jedoch das große Verdienst von ROBIN, dem beschriebenen Krankheitsbild erstmals die notwendige Bedeutung für die Säuglingspathologie beizumessen, wie er es in seiner Monographie „Eumorphie. La glossoptose – un grave danger pour nos enfants“ (1929) darlegte.

Seit den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts verwendete man dann den Namen Pierre-Robin-Syndrom für alle die Fälle, in denen Mikrogenie und Glossoptose in Kombination mit Atemschwierigkeiten auftraten. Da das Vorhandensein einer Gaumenspalte nur in 60–80 % der Fälle beobachtet wurde, musste diese als fakultativ angesehen werden [in GRIMM et al. 1964, PFEFFERKORN 1964, SACHTLEBEN 1964, RANDALL et al. 1965, BECKER UND PALM 1966, WUNDERLICH 1966, SADEWITZ 1992].

Aufgrund von nachfolgend noch genauer beschriebenen Hypothesen zur Ätiopathogenese, welche die Annahme einer spezifischen Ätiologie widerlegten, unterlag die Bezeichnung „Pierre-Robin-Syndrom“ einem Wandel. Auf Konferenzen des National Institute of Health zum Thema: „Classification and Nomenclature of Non-Pathological Defects“ in den Jahren 1974/75 in Bethesda (USA) wurde angeregt, den Begriff Robin Anomalie anzunehmen. Hiermit sollte der Definition einer Anomalie als Fehlbildung mit sich davon ableitendem Strukturwandel Rechnung getragen werden. Der später verwendete Ausdruck Robin-Missbildungskomplex wurde 1981 endgültig durch den heute gebräuchlichen Terminus **Pierre-Robin-Sequenz** (PRS) abgelöst. Dies ging zurück auf die Leistung einer internationalen Arbeitsgruppe zur Klassifikation von Anomalien, Fehlbildungen sowie verwandter Zustände und basierte auf der Erkenntnis, dass die PRS aus ihrer Pathogenese begründet ist, die sich von einer uneinheitlichen oder unbekanntem Ätiologie ableitet [COHEN 1976, 1978, EDWARDS und NEWALL 1985, HOTZ 1983, SADEWITZ 1992].

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, auf der Grundlage einer Literaturübersicht zur Ätiologie und Pathogenese der PRS die Ergebnisse aus einer eigenen retrospektiven Patientenstudie und einem experimentellen Tiermodell bezüglich ätiopathogenetischer Aspekte zu diskutieren. Zudem soll der Frage nach den gegenwärtigen Therapiemöglichkeiten und -optionen nachgegangen werden.

2. Embryologie des Mittel- und Untergesichtes

Um die Zusammenhänge zwischen vermuteter Ätiologie und Pathogenese besser verstehen zu können, soll hier auf wesentliche Züge der Embryologie des Mittel- und Untergesichtes eingegangen werden, die seit mehr als 100 Jahren intensiv untersucht worden ist. Die nachfolgend aufgeführte Übersicht bezieht sich auf Artikel von BECKER 1960, BAUME 1962, BECKER UND PALM 1966 und Darstellungen in den Lehrbüchern von SCHUMACHER 1987, MOORE 1990.

Das Aussehen eines ca. 3 mm langen und etwa 4 Wochen alten Embryos ist durch das Auftreten der Kiemenbögen gekennzeichnet. Sie entstehen durch das Auswandern von Zellen aus der Neuralleiste in die zukünftige Kopf- und Nackenregion. Die Kiemenbögen zeigen einen typischen Aufbau aus einer Kiemenbogenarterie, einer Knorpelspanne, einem Muskelement und einem Kiemenbogensnerven. Besonders wichtig für die Mittelgesichtsentwicklung ist hierbei das 1. Kiemenbogenpaar, das die Anlagen des Unter- und Oberkieferwulstes trägt. Zusätzlich zu den zwei paarigen Unter- und Oberkieferwülsten des 1. Kiemenbogens beteiligt sich der unpaare Stirnwulst oder Stirnnasenwulst an der Entwicklung des Mittelgesichtes. So sind es insgesamt fünf Gesichtswülste, die sich schon in der 4. Woche um die ektodermale Mundbucht oder primäre Mundhöhle (Stomatodeum) herum, lediglich durch Furchen voneinander abgegrenzt, gruppieren (Abb. 1).

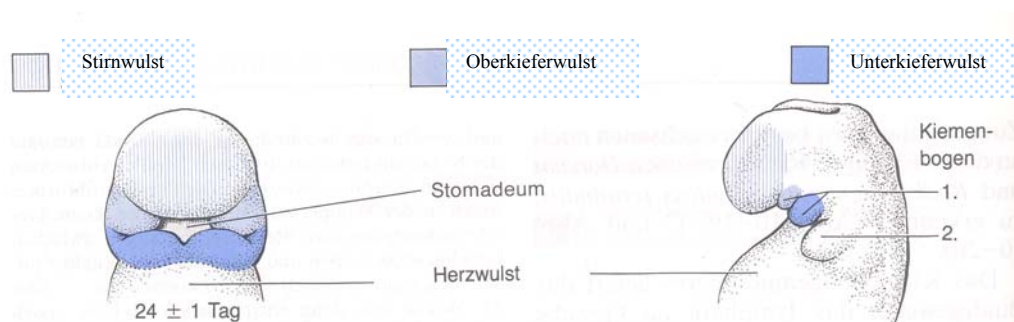


Abb. 1: Stand der Gesichtsentwicklung am 24. Embryonaltag nach MOORE 1990

Gegen Ende der 4. Embryonalwoche verschmelzen dann die medialen Abschnitte der Unterkieferwülste. Aus ihnen bilden sich der Unterkiefer und die Unterlippe. Die Anlage des Unterkiefers befindet sich zu diesem Zeitpunkt gegenüber den Ursprüngen des späteren Oberkiefers in Rücklage (Urrückbiss).

Am unteren Ende des Stirnnasenwulstes tritt eine ovale Ektodermverdichtung auf, die sog. Riechplakode. An deren Rändern proliferiert das Mesenchym und bildet an jeder Seite den medialen und lateralen Nasenwulst sowie einen hufeisenförmigen Wulst, durch den die Riechplakode in die Tiefe verlagert und zur Riechgrube umgewandelt wird (Abb. 2).

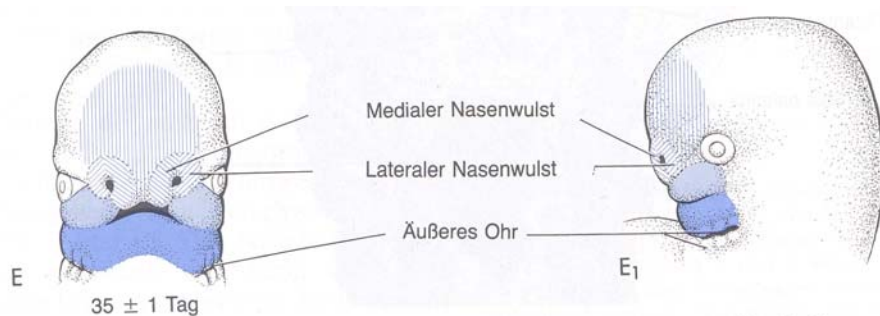


Abb. 2: Gesichtsentwicklung eines menschlichen Embryos am 35. Embryonaltag nach MOORE 1990

Währenddessen wachsen die Oberkieferwülste aufeinander zu und vereinigen sich mit dem medialen Nasenwulst. Der laterale Nasenwulst bleibt im Wachstum zurück und wird vom Oberkieferwulst durch eine schräg verlaufende Rinne, den Sulcus nasolacrimalis getrennt. In der 6. und 7. Embryonalwoche verschmelzen die beiden medialen Nasenwülste. Dabei kommt es am Grund der die Gesichtswülste abgrenzenden Furchen zur Mesenchymanlagerung und -durchwachsung, welches diese Vertiefungen verbindet und nivelliert. Dabei bildet sich das Zwischenkiefersegment, aus dem der mittlere Teil der Oberlippe (Philtrum), der die Schneidezähne tragende Teil des Oberkiefers und der primäre Gaumen hervorgehen. Aus dem Oberkieferwulst gehen die seitlichen Teile der Oberlippe, des Oberkiefers und der sekundäre Gaumen hervor.

Lateral verschmelzen Ober- und Unterkieferwulst weiter miteinander, so dass die Mundöffnung verkleinert wird. In die Lippen- und Wangenanlagen dringt Mesenchym des 2. Kiemenbogens ein und differenziert sich dort zur mimischen Muskulatur.

Zu diesem Zeitpunkt ist die primäre Mundhöhle noch nicht in die 2 Etagen der Nasen- und definitiven Mundhöhle geteilt.

Parallel dazu, ebenfalls Ende der 4. Embryonalwoche, entwickeln sich unter dem Ektoderm der Mundhöhle 3 Erhebungen: der mittlere Zungenwulst (Tuberculum impar) sowie 2 laterale Zungenwülste. Alle verschmelzen miteinander und bilden den Zungenkörper, die vorderen zwei Drittel der Zunge. Das hintere Zungendrittel, die

Zungenwurzel (Radix linguae), entsteht durch die Vereinigung zweier kaudal des Foramen caecum gelegener Wülste, der Copula und der Eminentia hypobranchialis. Die Zungenmuskulatur entstammt okzipitalen Somiten, deren Myotome in die Zungenanlage hineinwachsen. Zu diesem Zeitpunkt ist der vertikale Durchmesser der Zunge größer als der transversale. Die Zunge steht frei in der gemeinsamen Mundhöhle und berührt das freie Ende des Septum nasi.

Am Ausgang der 5. Embryonalwoche setzen stürmische Entwicklungsvorgänge ein, an deren Abschluss die definitive Mundhöhle steht. Dazu müssen 3 wichtige Abschnitte des Entwicklungsprozesses koordiniert ablaufen:

- plötzlich gesteigertes Längenwachstum des Unterkiefers
- Senkung der Zunge und des Mundbodens bei gleichzeitiger Volumenzunahme der Zunge
- Vereinigung der beidseitigen Gaumenfortsätze untereinander und mit dem Septum nasi.

Der bleibende Gaumen als Grenze zwischen definitiver Mund- und Nasenhöhle entwickelt sich aus dem primären und dem sekundären Gaumen. Der primäre Gaumen entsteht, wie oben beschrieben, durch die Vereinigung der medialen Nasenwülste zum Zwischenkiefersegment. Sein intraoraler Anteil wird zum prämaxillären Teil des Oberkiefers.

An den medialen Enden jedes Oberkieferwulstes wachsen in der 7. Embryonalwoche vertikal gestellte Gaumenfortsätze, welche die Zungenanlage von beiden Seiten her umfassen.

Durch Größenzunahme, Umformung und Lageänderung der Zunge kommt es zum raschen Längenwachstum des Unterkiefers. Dies führt jetzt zu einer Vorbissstellung des Unterkiefers, die als „embryonale Progenie“ bezeichnet wird. Die Differenzierung der Zungenbinnenmuskulatur als aktiver Vorgang ändert Form und Lage der Zunge. Diese senkt sich nach kaudal ab.

Erst danach kann es zu einer Schwenkung der Gaumenfortsätze in die Horizontale kommen. In der Folge wachsen sie aufeinander und zum Septum nasi zu (Abb. 3).

Als nächstes erfolgt die Vereinigung der Gaumenfortsätze miteinander und mit dem unpaaren primären Gaumen im Sinne einer Nahtbildung. Dabei kommt zur Epithelverklebung und zum programmierten Tod der Epithelzellen an der Verschmelzungszone. Sie beginnt am Ende der 8. und schreitet bis zur 12. Embryonalwoche von vorn nach hinten fort.

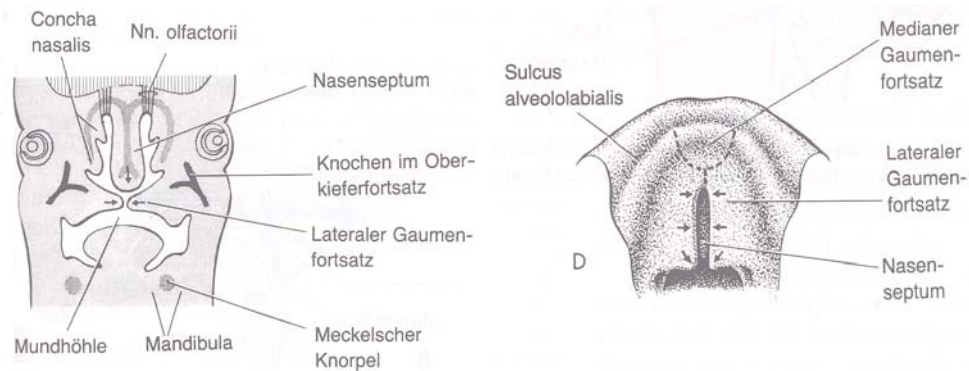


Abb.3: Gaumenverschluss im Bereich des sekundären Gaumens nach MOORE 1990

Aus dem vorderen Anteil des Gaumens entsteht durch Verknöcherung der harte Gaumen, aus dem hinteren Abschnitt bilden sich das Gaumensegel und die Uvula. Letztere schließt sich teilweise erst postnatal vollständig.

Bis zur 15. Embryonalwoche hat der Oberkiefer den Wachstumsvorschub des Unterkiefers eingeholt. Der Unterkiefer befindet sich danach wieder in Rücklage, die er bis zur Geburt beibehält (Neugeborenenrückbiss).

3. Ätiologie und Pathogenese der PRS

Ätiologie und Pathogenese des Symptomkomplexes sind bis zum heutigen Tag nicht vollständig geklärt.

Der Großteil der Autoren geht von mehreren ätiologischen Faktoren aus, die das Auftreten der PRS bedingen können [COHEN 1976].

In einigen Fällen zumindest scheint die Vererbung der Sequenz gesichert zu sein. So finden sich in der Literatur solche mit familiärem Vorkommen, wie durch mehrere Autoren belegt wurde [KAUMHEIMER 1920, SMITH and STOWE 1961, SACHTLEBEN 1964, BECKER und PALM 1966]. Aufgrund der damals erfassten Fälle gingen BECKER und PALM davon aus, dass ein unregelmäßig dominanter Erbgang mit sehr wechselnder Expressivität am wahrscheinlichsten sei. Aber diese Autoren gaben neben anderen bereits an, dass es zur Manifestation der Störung zusätzlicher peristatischer Faktoren bedarf, wie es heute allgemein anerkannt wird [BECKER und PALM 1966, MARQUES et al. 1998]. Chromosomale Veränderungen wurden nur in Einzelfällen der PRS nachgewiesen, wie durch DAVIS et al. [1981],

MENKO et al. [1992], QUMSIYEH [1994], die eine Deletion des langen Armes des 4. Chromosoms fanden und HOUDAYER et al. (2001), die eine Deletion 2q 32.2 –q 33.2 registrierten, verursacht durch eine unbalancierte reziproke Translokation des 46. Chromosoms .

Dass teratogene Substanzen eine kausale Rolle bei der Entstehung der PRS spielen können, ist durch tierexperimentelle Untersuchungen bewiesen worden. WARKANY (1954), FILIPPI und MELA (1958) zeigten, dass riboflavinarme Ernährung von Rattenmuttertieren oder die Gabe von Tetracyclinen auffällig kleine Unterkiefer und Gaumenspalten bei den Nachkommen erzeugten [in GRIMM et al. 1964]. GIROUD (1956) demonstrierte, dass durch Vitamin A-Überdosierung bei Muttertieren Gaumenspalten und Unterkiefermissbildungen hervorgerufen werden. KARNOFSKY und LACON (1961) führten mit 2-deoxyguanosin die Unterbrechung der RNA-Synthese herbei und erzeugten so Gaumenspalten und skelettale Defekte. DIEWERT und PRATT (1979) wiesen durch Gabe von Diazo-norleucin (DON) und DIEWERT (1981) durch Verwendung von β -Amino-propionitrat (BAPN) den teratogenen Effekt auch für das Wachstum des Meckelknorpels nach. EDWARDS und NEWALL (1985) konnten mit ihren Untersuchungen die Abhängigkeit der Dosis und des Einwirkungszeitpunktes einer teratogenen Substanz aufzeigen, die zur Entwicklung von Spalten und skelettalen Missbildungen führte. Einschränkend ist jedoch zu bemerken, dass der in allen Experimenten geführte Nachweis des Einflusses teratogener Substanzen im Tiermodell gerade wegen der Kürze der Trächtigkeit der Versuchstiere in der Literatur nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen wird [in EDWARDS und NEWALL 1985, ROSENBAUER 1966].

Weitere Untersuchungen belegen den teratogenen Einfluss des mütterlichen Rauchens in der Schwangerschaft, in dessen Folge es zur Ausprägung der PRS und von orofazialen Spalten kommt [KÄLLÉN 1997]. Seit langem findet auch der Einfluss von Alkoholmissbrauch während der Schwangerschaft Erwähnung in der Literatur. ROBIN selbst sah diesen Zusammenhang schon 1934, wie nach ihm JARMER 1959. Beide Autoren verwiesen ebenfalls auf den Einfluss bakterieller sowie viraler Erkrankungen in der Schwangerschaft. So benannte ROBIN die angeborene Syphilis und die Tuberkulose als ursächlich für die Entstehung der mandibulären Hypoplasie [in RANDALL 1965, JARMER 1959].

Die Vielzahl der in der Literatur angeführten kausalen Ursachen weist einerseits auf die herrschende Uneinigkeit bezüglich der Ätiologie des PRS hin, liefert jedoch andererseits den Beweis ihrer Heterogenität.

Tab.1: Zusammenfassung der unterschiedlichen pathogenetischen Modelle nach verschiedenen Autoren

| angenommene primäre Störung | Auswirkung |
|--|---|
| Fruchtwassermangel Abnorme Flexionshaltung des Kopfes | Wachstumsbehinderung des Unterkiefers (Retrogenie) |
| Störung der Gefäßentwicklung im Bereich des 1. Kiemenbogens (first arch syndrom) | Fehlbildungen der aus dem 1. Kiemenbogen entstehenden Anlagen |
| Störungen des Hinterkopforanistrators | Entwicklungsstörungen des Oberkiefers (nicht Zwischenkiefer), Unterkiefers |
| Verharren des Unterkieferwachstums im Stadium der 1. Retrogenie | Mikrogenie |
| Wachstums- und Differenzierungsstörung des 1. und 2. Kiemenbogens (Otokephalie) | Mikrogenie |
| mandibulo-motorische bzw. mandibulo- statische Inkoordination (Dysmyose) | Retrogenie |
| Entwicklungsstörung der Zungenbinnenmuskulatur | Glossoptose |
| neuromuskuläre Abnormitäten der Zunge (Myotonie, Hypotonie) | Glossoptose |
| zu weit posterior liegender Ansatz der Mundbodenmuskulatur an der Mandibula, besonders Mm. genioglossi (linguo-epiglottische Obstruktion) | Glossoptose und Retrogenie |
| starke Oberkieferneigung (bezüglich der Schädelbasis) | Retrogenie und Glossoptose |

Die ersten Modelle zur Pathogenese gründeten sich auf rein mechanische Faktoren. So sollten nach Meinung von SCHOTTAUER Fruchtwassermangel und die abnorme Flexionshaltung des Kopfes zur Wachstumsbehinderung des Unterkiefers führen, was auch durch DAVIS und DANN bekräftigt wurde [in GRIMM et al. 1964].

TASLER and WALKER (1956) bewiesen dies im Tierexperiment, indem sie durch Punktion des Amnionsackes einer trächtigen Maus Fruchtwassermangel herbeiführten, was die Ausbildung einer Gaumenspalte zur Folge hatte. Ihrer Meinung nach führte die Amniozentese zur Kontraktion des Uterus, die eine normale Aufrichtung des Halses verhinderte. Das im Rahmen des Gaumenverschlusses notwendige Absinken der Zunge wurde somit behindert und eine Aufrichtung der anfänglich horizontal gestellten Gaumenfortsätze konnte nicht erfolgen. Ähnliche Ergebnisse konnte POSWILLO (1966 und 1968) erzielen. Die Entfernung geringer Mengen Amnionfluids bei trächtigen Rattenmuttertieren führte vor der Vereinigung der Gaumenfortsätze zu einer Gaumenspalte und zusätzlich zu einer Retrognathie. Während er die Genese der Gaumenspalte wie TASLER and WALKER begründete, sah er den Grund für die Retrognathie in der starken Kompression des Unterkiefers gegen das Sternum gerade innerhalb der Wachstumsperiode [in EDWARDS und NEWALL 1985, MATHIS und FRENKEL 1964, GRIMM et al. 1964].

Einen weiteren Versuch die Pathogenese zu erklären, unternahm MCKENZIE (1958), der alle Fehlbildungen des ersten Kiemenbogens unter dem Begriff „first arch syndrom“ zusammenfasste und für ihre Entstehung eine Störung der Gefäßentwicklung annahm. Ähnlich sahen dies HÖVEL (1953) und JARMER (1959), indem sie Störungen des Hinterkopforanisations während der embryonalen Entwicklung als Ursache für multiple Fehlbildungen im Bereich des ersten Kiemenbogens verantwortlich machten [in PFEFFERKORN 1964, JARMER 1959].

Die Sichtung der Literatur zeigte jedoch, dass die meisten Autoren in der Mikrogenie die kausalpathogenetische Ursache sahen. Nach BAY (1955) stagniert das Unterkieferwachstum im Stadium der 1. Retrogenie und die auftretende Gaumenspalte ist Folge des fehlenden Absinkens der Zunge zu diesem Zeitpunkt [in PFEFFERKORN 1964].

Nach der Auffassung von ELEY und FARBER (1930), LAPAGE (1937), WEISSENGREEN und SORSKY (1940), JARMER (1959) und HAYM (1960) sind Wachstums- und Differenzierungsstörungen im Bereich des ersten und zweiten Kiemenbogens und der ersten Kiemenfurche kennzeichnend. Sie fassten den Fehlbildungskomplex im Bereich des embryonalen Schlunddarmes unter dem Begriff

Otokephalie zusammen. Der Zeitpunkt für das Auftreten der Hemmungsmisbildung entsprach nach MATHIS und FRENKEL (1964) der teratogenetischen Determinationsperiode am Ende des zweiten Embryonalmonats. Diese Ansicht vertraten auch ROBIN (1923, 1929, 1934), HOFFMANN (1956), BECKER (1954), MÜLLER (1955, 1956), WESEMAN (1959), ROSSIER, CALDERA und BADOUAL (1961), GOLDBERG und ECKBLOM (1962), GRIMM et al. (1964) und sahen in der Mikrogenie eine Hemmungsmisbildung des Unterkiefers, die zum Teil im Rahmen eines umfangreichen Missbildungskomplexes auftrat [in BECKER und PALM 1966].

Von einer mandibulo-motorischen bzw. mandibulo-statischen Inkoordination gingen ESCHLER und SAUTHOFF (1967) aus. Sie setzten nicht eine Mikrosondern eine Retrognathie voraus und begründeten die Ursache mit der Hypertrophie des Lig. stylomandibulare und einer Hypo- bzw. Aplasie des M. masseter, pars superfic., wofür sie den Begriff der Dysmyose prägten [ESCHLER und SAUTHOFF 1967, 1968, SERGL 1970].

Einige Autoren sahen jedoch die Glossoptose als kardinalen Faktor der Pathogenese an. So widersprachen diese oben aufgeführten Theorien der Überzeugung von BECKER und PALM (1966). Die Autoren postulierten anhand embryologischer Untersuchungen, dass eine Entwicklungsstörung der Zungenbinnenmuskulatur die primäre Ursache der PRS ist. Mit histologischen Untersuchungen führten sie den Beweis der Differenzierungsstörung der Zungenmuskulatur, die dadurch die für die weitere Entwicklung der Mundhöhle wichtige Stemmkörperfunktion nicht erfüllen kann. Sie gingen davon aus, dass die Zunge in ihrer frühembryonalen Lageposition verharrt, sie so den Weg für die Vereinigung der Gaumenfortsätze nicht freigibt und der Unterkiefer den nötigen Stimulus für die Entwicklung der embryonalen Progenie nicht erhält [BECKER und PALM 1966].

Den Ansatz, dass die Zunge als Stemmkörper im Rahmen der Unterkieferentwicklung dient, nutzten auch CAREY et al. (1992), indem sie neuromuskuläre Abnormitäten, Hypotonie und Myotonie als Ursache für Fehlentwicklungen der Zunge ansahen. Auch sie erklärten das Entstehen der Gaumenspalte dann daraus, dass die Zunge ihren Descensus nicht vollziehen kann und die Vereinigung der Gaumenfortsätze nicht vollständig gelingt oder ganz verhindert wird [in SADEWITZ 1992].

RANDALL (1977) und EPOIS (1983) sahen in einem fehlinserierenden Ansatz der Mundbodenmuskulatur, posterior an der Mandibula, die Ursache für die Glossoptose, die ihrerseits für die Retrogenie der Mandibula verantwortlich ist. Ihrer klinischen Erfahrung nach verminderte so die Kürze der Mm. genioglossi die Fähigkeit, die

Zunge nach vorwärts zu orientieren. Sie prägten hierfür den Begriff der linguo-epiglottischen Obstruktion [in DELORME 1989, CAOUETTE-LABERGE 1996].

In der Untersuchung von BACHER et al. (2000) wurde die These aufgestellt, dass die Lage des Oberkiefers die Retrogenie des Unterkiefers bedingt. Die Autoren zeigten in ihrer Analyse, dass die Neigung des Oberkiefers zur Schädelbasis erhöht ist und schlossen daraus, dass der Unterkiefer und die Zunge dadurch in eine Retroposition gezwungen werden. Da aber umgekehrt auch die primär vorhandene Retrogenie die Maxilla in ihrer Position beeinflusst, werteten die Autoren selbst diese Aussage weiterhin nur als Hypothese [BACHER et al. 2000].

Eine zusammenfassende Darstellung dieser Auffassungen vermittelt die Tabelle 1.

Die vorgestellten pathogenetischen Modelle beschreiben das Auftreten der PRS in ihrer isolierten Form unter der jeweiligen Voraussetzung, dass Mikrogenie bzw. Glossoptose als kausal angenommen werden und sich die Gaumenspalte als sekundärer Faktor daraus ergibt. In der jüngeren Literatur mehren sich Hinweise, dass die PRS als Bestandteil eines Syndroms zu betrachten ist. Die Trias von Mikrogenie, Glossoptose und Gaumenspalte wird in ca. 31- 60 % in Verbindung mit anderen Fehlbildungen beobachtet, die sich eindeutig bestimmten Syndromen zuordnen lassen. Eine besondere Rolle ist hierbei dem Stickler-Syndrom, dem velokardiofazialen Syndrom, dem fetalen Alkoholsyndrom und dem zerebro-kostomandibulären Syndrom einzuräumen. In ihrer Gesamtheit treten diese zu ca. 65% in Verbindung mit der Symptomtrias der PRS auf. Das Stickler-Syndrom scheint hierbei eine dominierende Stellung mit 30% der Syndrom-Gesamtheit einzunehmen [COHEN 1976, SHPRINTZEN 1992].

4. Klinisches Bild der PRS

Auch wenn die PRS selten auftritt, Angaben zu ihrer Inzidenz schwanken zwischen 0,05 – 0,23 / pro 1000 Geburten, und ihr klinisches Bild nicht bei allen gleich schwer ausgeprägt ist, entscheidet die postnatal einsetzende Behandlung über das Leben der kleinen Patienten [FIGUEROA 1991].

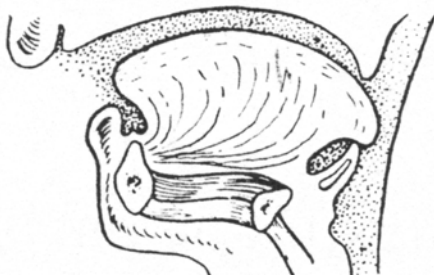


Abb. 4: Mikrogenie und
Glossoptose
[RYAN et al. 1963]

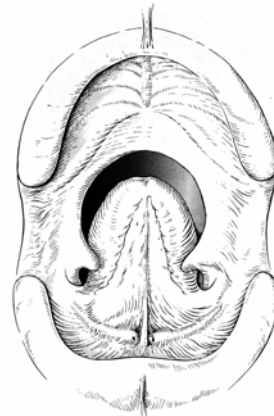


Abb. 5: mediane, U-förmige
Gaumenspalte und Glossoptose
[in GRIMM et al. 1964]

Das klinische Bild der PRS ist typisch und gleichartig, variiert jedoch in seinem Schweregrad. In schweren Fällen fallen die Säuglinge schon äußerlich durch ihr fliehendes Kinn auf. Symptomatisch treten wenige Stunden nach der Geburt Erstickungsanfälle mit zyanotischen Attacken und Ernährungsschwierigkeiten auf. Erklärung finden diese, zumindest für die meisten Fälle, in der schweren funktionellen Beeinträchtigung der Atmung, die durch die Lagestörung der Zunge, das stark fliehende Kinn und die mediane Gaumenspalte hervorgerufen werden (Abb. 4 und 5). Mikrogenie und Glossoptose führen dazu, dass die Zungenbasis gegen die Epiglottis gedrückt wird und den teilweisen oder vollständigen Verschluss der Glottis hervorruft. Diese Annahme konnte DOUGLAS bereits 1946 bestätigen, indem er bei laryngoskopischen Untersuchungen genau diesen Vorgang beobachtete. Er beschrieb den Mechanismus als linguo-epiglottische Obstruktion [in SHER 1992]. Je stärker dabei die Unterkieferrücklage und Glossoptose ausgeprägt sind, desto schwerer zeigt sich das Krankheitsbild. In Rückenlage ist es manchem Kind so nicht möglich zu atmen, da das Zurückfallen der Zunge in den oberen Atemweg einen inspiratorischen Ventilmechanismus auslöst.

Deutlich hörbar ist ein inspiratorischer Stridor und auffallend sind eine inspiratorische Sternal- und Interkostaleinziehung, als Zeichen der starken Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur.

Erschwerend stellt sich hierbei die Existenz einer Gaumenspalte dar, da durch das Festklemmen der Zungenspitze in der Spalte die Rücklage der Zunge noch verstärkt wird. Klinische Beobachtungen zeigen, wie der Kampf der Kinder, die Zungenspitze aus der Spalte zu befreien, zu solch heftigen Muskelaktionen mit allen Symptomen einer Erstickung führt, bis ein solcher Grad der Anoxie erreicht ist, dass der Zungentonus erschlafft und der Atemweg befreit ist. Nach ROUTLEDGE (1960) sind die Zungengröße, Lage des Unterkiefers und die Ausdehnung der Gaumenspalte die entscheidenden Parameter für die Schwere des Krankheitsbildes [in GRIMM et al. 1964].

Dem widersprechen Erfahrungen von HOTZ und GNOINSKI [1983] und RINTALA et al. [1984]. Die Autoren beobachteten bei Patienten mit einer Segelspalte schwerere Atemnot als bei Säuglingen mit Spaltausdehnung in den Bereich des harten Gaumens hinein. Daraus schlussfolgerten sie, dass die Spaltbreite weder mit dem Grad der Atemnot noch mit der Spalllänge direkt in Beziehung steht.

Neben Atemschwierigkeiten fallen die kleinen Patienten besonders durch erhebliche Ernährungsstörungen auf. Hierbei stehen Saug- und Schluckstörungen durch die zurückfallende Zunge ursächlich im Vordergrund. Die erschwerte Nahrungsaufnahme führt zwangsläufig zur Dystrophie des Säuglings. Schon ROBIN erkannte und charakterisierte dies durch die Bezeichnung „glossoptotische Kachexie“ [in GRIMM et al. 1964].

Bedingt durch die muskuläre Insuffizienz ist auch der Schluckmechanismus gestört. Die Kinder verschlucken sich häufig, stoßen öfter auf und gelegentlich erbrechen sie. Zudem häufen sich Mund- und Rachensekrete an, die aspiriert werden. Aus der Summe von Anoxie, Dystrophie und Aspiration resultiert die Anfälligkeit für pulmonale Infektionen, die eine gefürchtete Komplikation für den ohnehin geschwächten Säugling darstellen [PFEFFERKORN 1964].

Um die bekannten klinischen Erscheinungen zu objektivieren, wandten FLETCHER et al. [1969] manometrische Messmethoden an. Sie maßen die intraluminal auftretenden Drücke durch pharyngeale, ösophageale und gastrale Sonden während des Fütterns. Ihre Ergebnisse wiesen einen negativen Druck im Pharynx aus, der sich mit den Versuchen des Kindes zu saugen und zu atmen erniedrigte. Sie konnten zeigen, dass Drücke, die geringer als 60 mm Hg waren, zum Zurückfallen der Zunge

in den unteren Pharynx führten und daraus die Obstruktion während der Inspiration resultierte. Die Versuche, in dieser Phase zu atmen, führten zum Verschlucken von Luft, was wiederum zur Überdehnung des Magens und zum Erbrechen führte sowie die Gefahr der Aspiration erhöhte. Weiterführende Untersuchungen von COZZI und PIERRO [1985] bestätigten die hohen negativen Drücke. Ihrer Ansicht zufolge kommt es dadurch inspiratorisch zu einem oropharyngealen Kollaps, einem Versagen des pharyngealen Muskeltonus. Sie berichteten, dass während der normalen Atmung der Pharynx bei negativem intrathorakalen Druck nicht kollabiert, da neuromuskuläre Mechanismen dies verhindern. Sie vermuteten, dass anatomische Abnormitäten, wie Retrogenie und Glossoptose, die Wirksamkeit der neuromuskulären Beeinflussung auf die Mm. genioglossi und die parapharyngeale Muskulatur ändern. Auch SHER [1992] bestätigte diese Annahme, nachdem er bei endoskopischen Untersuchungen einen pharyngealen Kollaps bei Kindern mit PRS fand.

Zusätzlich auftretende Fehlbildungen der inneren Organe, besonders des Herzens, verringern die Überlebenschancen des Kindes [GRIMM et al.1964]. So ist es nicht verwunderlich, dass die PRS angesichts der Vielfalt der möglichen Komplikationen durch eine relativ hohe Mortalität gekennzeichnet ist. DOUGLAS (1950) berichtete von einer Mortalitätsrate von 64,3%, eine amerikanische Autorengruppe 1965 von 20,8% [in STELLMACH und SCHETTLER 1967] und DYKES et al. (1985) von 19% [in SADEWITZ 1992]. Nach ihrer Durchsicht neuerer Literatur stellten CAOQUETTE-LABERGE et al. [1992] eine Mortalität von 5 – 30% für die heutige Zeit fest.

5. Therapie der PRS

Für die PRS gibt es keine Standardtherapie. Sie ist abhängig vom Schweregrad. Besonders wichtig ist es, die Erkrankung und eventuell begleitende Fehlbildungen rechtzeitig zu erkennen, denn auch leichte Formen bedürfen der Therapie und können nicht behandelt zu erheblichen Komplikationen führen.

Die mannigfaltigen Behandlungsvorschläge, die der Literatur zu entnehmen sind, richten sich einerseits nach der Art des dominierenden Symptoms (z.B. Atembehinderung, Ernährungsschwierigkeiten), andererseits berücksichtigen sie das pathogenetische Modell, das der Behandler für die PRS zu Grunde legt (z.B. Dysmyose oder linguo-epiglottische Obstruktion). Ein Behandlungsschema, wonach einem bestimmten Symptom eine Behandlungsmaßnahme zugeordnet wird, gibt es demnach nicht und es unterliegt der Erfahrung und dem Ermessen des Arztes [GRIMM et al. 1964].

Die Gesamtheit der Vorschläge lässt sich jedoch in Sofort- und Dauermaßnahmen mit konservativen, speziellen kieferorthopädischen und operativen Verfahren unterteilen [PFEFFERKORN 1964].

5.1 Sofortmaßnahmen

Wird der Säugling gleich nach der Geburt durch lebensbedrohliche Atembehinderungen auffällig, besteht die erste Hilfe im Vorziehen der Zunge mit der Zungenzange. Auch das Durchschlingen der Zunge mit einem sterilen Haltefaden ist probates Mittel im Notfall. Als Dauerethode sind diese Verfahren dennoch nicht geeignet, da die Gefahr des Durchschneidens der Zunge besteht. Ergänzt werden kann die Notmaßnahme durch den Narkose- oder Esmarch'schen Handgriff, der den Unterkiefer vorschiebt.

In milderen Fällen kann allein die Bauchlagerung zum Einsatz kommen, die aufgrund der Schwerkraftwirkung den Unterkiefer und die Zunge nach vorn bringt. Dadurch wird die glossoptotisch bedingte Pharynxenge gemildert. Stridor und zyanotische Attacken werden seltener oder verschwinden ganz. Die Unterlage eines Sandsäckchens unter die Brust bzw. Kopfseitlage in Bauchlagerung sollen dabei das Freihalten der Atemwege begünstigen, worauf streng zu achten ist.

Nur im äußersten Notfall stellt die Tracheotomie eine Maßnahme dar, da dieser Eingriff im Säuglingsalter zu schwersten Komplikationen führen kann. Die zarten Tracheal- und Bronchialschleimhäute sind einem solchen Trauma im Säuglingsalter noch nicht gewachsen. STELLMACH beobachtete um das Tracheostoma Granulationsgewebe, das die kleine Trachea stark einengte, und oberhalb dessen eine Tracheomalazie. ROUTLEDGE und BIESALSKI sahen in den Narben nach dem Decanulment eine zusätzliche Bedrohung [in GRIMM 1964]. Zudem kann das tracheotomierte Kind nur noch mit einer Sonde ernährt werden [PFEFFERKORN 1964].

Demgegenüber wird die Verwendung von naso- oder endotrachealen Tuben durchaus empfohlen. Diese können zeitweise bei Auftreten von zyanotischen Attacken oder dauerhaft bis zur Festlegung der endgültigen Therapie verwendet werden. Zusätzlich sollte das Kind mittels Pulsoxymetrie zur Ermittlung des O₂-Gehaltes überwacht werden [SINGER und SIDOTI 1992].

5.2 Dauermaßnahmen

5.2.1 Konservative Verfahren

Besonders die Fälle, in denen nur ein leichter oder mittlerer Schweregrad der Dyspnoe vorliegt, sind mit alleinigen konservativen Verfahren behandelbar. Bei schweren Verlaufsformen können sie zusätzlich eingesetzt werden.

Bei Patienten mit geringgradiger Glossoptose ist die Dauerbauchlagerung anwendbar. Es muss jedoch, wie in den Sofortmaßnahmen beschrieben, konsequent auf das Offenhalten der Atemwege geachtet werden. [PFEFFERKORN 1964].

Von den zahlreichen sonstigen, meist historischen Therapieansätzen seien einige angeführt:



Abb. 6: Fixation nach HASSMANN [in GRIMM et al. 1964]

Da das Aufliegen des Köpfchens wieder zum Zurückschieben des Unterkiefers führen kann, empfiehlt HASSMANN (1932) die Verwendung einer mit Mastisol am Kopf fixierten Zipfelmütze bzw. Schlauchbinde (Abb. 6), die an einem Bettgalgen befestigt ist, um die Atemwege freizuhalten. [in GRIMM et al. 1964].

Das Ziel, den Unterkiefer nach vorn zu drücken, verfolgen auch ELEY und FARBER (1930) mit dem von ihnen entwickelten Apparat, einem sog. „Headgear“ (Abb. 7). Durch eine Stützbandage an Kopf und Unterkiefer wird über zwei Hebel Druck auf die Unterkieferwinkel ausgeübt, die den Unterkiefer und mit ihm die Zunge nach vorn schieben [in GRIMM et al. 1964].



Abb. 7: Headgear nach ELEY und FARBER [in GRIMM et al. 1964]

Einen anderen Weg beschreitet ROBIN [1934] mit seiner Empfehlung der orthostatischen Fütterung. Unter Beibehaltung der oben beschriebenen Bauchlage wird das Kind gestillt. Der Kopf des Kindes muss in dieser Stellung maximal dorsal flexiert sein, was eine zusätzliche Erweiterung der Pharynxenge mit sich bringt und besseres Schlucken ermöglicht. Ziel ist es, den Säugling zu zwingen, bei jedem Saugakt den Unterkiefer nach vorn zu bewegen. Dieser Stimulus birgt zusätzlich einen funktionellen Wachstumsreiz für den Unterkiefer, der seine Vorwärtsentwicklung fördert.



Abb. 8: Maxillary guard nach DAVIS und DANN [in GRIMM et al. 1964]

Eine Verstärkung der physiologischen Inanspruchnahme versprechen DAVIS und DANN (1933) durch einen Flaschenaufsatz, den sog. „maxillary guard“ (Abb. 8). Dieser verhindert durch seine Einstellbarkeit, dass der Sauger zu tief in den Mund eingeführt wird und zwingt den Säugling bei jeder Saugbewegung den Unterkiefer zu protrudieren [in GRIMM et al. 1964].

5.2.2 Operative Verfahren

Insbesondere für die schwersten Fälle der PRS ist schon in den ersten Therapieschritten an ein konsequent chirurgisches Verfahren zu denken [in GRIMM et al. 1964]. Spätestens jedoch, wenn eingeleitete konservative Maßnahmen nicht zum Erfolg führen, ist die chirurgische Intervention indiziert.

Diese kann durch 3 Wege beschriftet werden:

- Operative Eingriffe an der Zunge
- Operative Eingriffe am muskulären Zungenansatz
- Operative Eingriffe am Unterkiefer

Alle Verfahren streben an, die mechanische Obstruktion der oberen Luftwege durch den Rückfall der Zunge zu beseitigen. Dabei bedingen sie sich gegenseitig, da Eingriffe am Unterkiefer auch die Änderung der Zungenlage hervorrufen.

Operative Eingriffe an der Zunge

Die Intervention an der Zunge soll die Glossoptose als direktes Atemhindernis beseitigen. Da, wie schon in den Sofortmaßnahmen beschrieben, das bloße Halten der Zunge mit einem Faden zum Zerschneiden der Zunge führen kann, gab 1911 SHUKOWSKY die operative Vereinigung der Zunge mit der Unterlippe als Methode an, um ihre Lage zu stabilisieren. Diese Idee griff 1946 DOUGLAS auf und veröffentlichte die nach ihm benannte Glossopexietechnik. Gemäß der Glossopexie nach DOUGLAS (Abb. 9) werden zwei korrespondierende Wundflächen an der

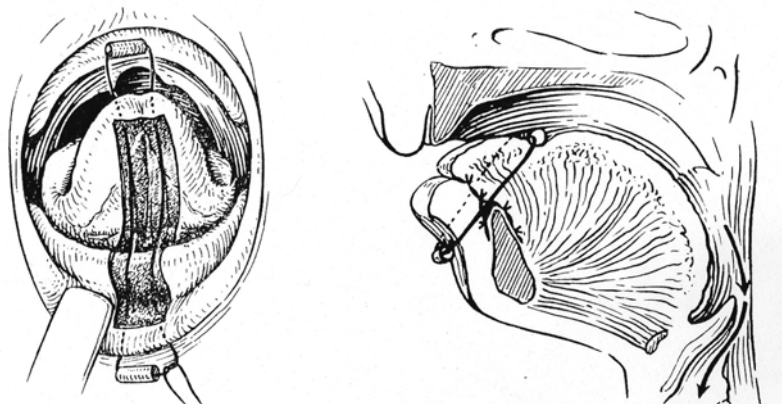


Abb. 9: Glossopexie nach DOUGLAS [in GRIMM et al. 1964]

Zungenunterseite und sich fortsetzend über den Alveolarfortsatz bis zur Schleimhaut-Lippenrotgrenze geschaffen, die nach Wundnaht eine Vorverlagerung der Zungenbasis bewirken. Das Durchschneiden des Haltefadens wird dabei durch ein Stück Gummischlauch verhindert, welcher dem Zungenrücken einerseits und dem extraoralen Lippenweiß andererseits aufliegt [in GRIMM et al. 1964].

Entsprechend der Ansicht von DUHAMEL (1953) muss es jedoch Ziel sein, direkt an



Abb. 10: Glossopexie nach DUHAMEL [in GRIMM et al. 1964]

der Zungenbasis anzugreifen, um die Zunge nach vorn zu bewegen (Abb. 10). Nach seinem Verfahren werden durch den hinteren Teil der Zunge 2 Nähte geführt, die im unteren Wangenbereich beiderseits mittels Durchstechen der Wangen nach extraoral geführt und untereinander über je einem Gazeröllchen oder einem Knopf vereinigt werden [in GRIMM et al. 1964, MINERVINI 1973].

Eine weiter modifizierte Glossopexie von OECONOMOPOULOS (1960) zieht mittels durchgreifender Seidennaht basal durch den Zungenkörper, durchsticht den Unterkieferalveolarfortsatz jeweils 1 cm lateral der Mittellinie und vereinigt die Fäden im Mundvorhof (Abb. 11). [in GRIMM et al. 1964].

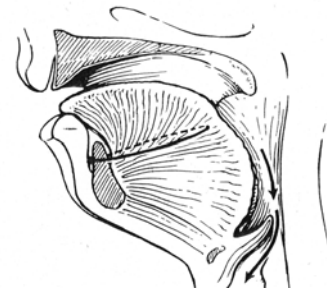


Abb. 11: Glossopexie nach OECONOMOPOULOS [in GRIMM et al. 1964]

Den beiden genannten Verfahren vergleichbar ist die Technik von HADLEY und JOHNSON (1963).

Mit einem transmandibulär geführten Kirschnerdraht wollten sie das Zurücksinken der Zunge verhindern. Der Kieferwinkel einer Seite wird dicht am Kieferrand mit einem Kirschnerdraht durchbohrt, durch das hintere Drittel der Zunge hindurchgeführt und auf dem Kieferwinkel der gegenüberliegenden Seite ein korrespondierender Austritt für den Draht geschaffen. Die freien Enden des Drahtes werden mit einem sterilen Korken gesichert (Abb. 12) [HADLEY and JOHNSON 1963].

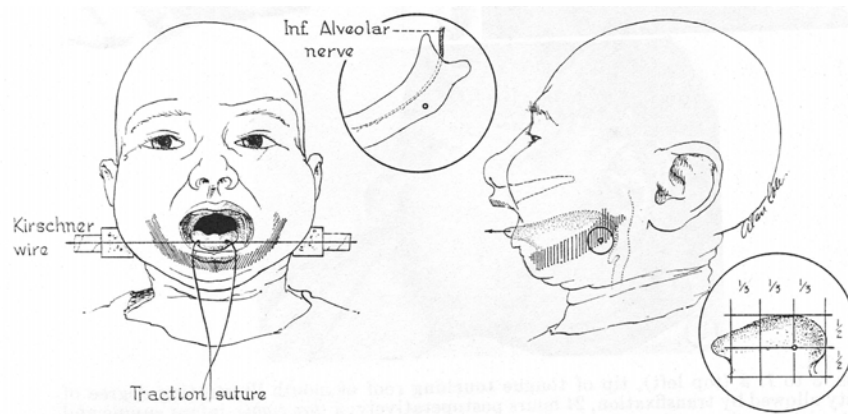


Abb. 12: Glossopexie nach HADLEY und JOHNSON (1963)

Die Idee von Douglas verfolgend modifizierte ROUTLEDGE (1960) dessen Glossopexie (Abb. 13). Durch sein Verfahren wollte er die Schädigungen der Speicheldrüsenausführgänge verhindern. Durch Anlegen bzw. Vernähen



Abb. 13: Glossopexie nach ROUTLEDGE [in GRIMM et al. 1964]

korrespondierender Wundflächen an der Unterseite der Zungenspitze und im Mundvorhof führt er eine Vereinigung des vorderen Zungenrandes mit dem Mundvorhof herbei. Eine Entspannungsnaht, die von der Zungenbasis durch die Unterlippe nach außen geführt wird, sichert die Ventralorientierung der Zunge. Das Durchschneiden dieses Fadens verhindert einerseits ein Metallplättchen auf dem Zungenrücken und andererseits eine der Unterlippe aufliegende Watterrolle [in GRIMM et al. 1964].

In Anlehnung an die Methoden von Douglas und Routledge modifizierten schließlich RYAN et al. [1963] diese Glossopexie so, wie sie noch heute durchgeführt wird (Abb. 14). Ihrer Ansicht zufolge werden durch die vorher genannten Verfahren die hinteren Zungenanteile nicht genügend nach vorn gebracht. Zu diesem Zweck modifizieren sie die Verbindung von Zunge und Unterlippe wie auch die Haltenaht. In Lokalanästhesie wird die Zunge mittels einer Zange nach vorn gezogen. In der Unterlippenschleimhaut des Unterkiefervestibulum, 3-4 mm entfernt von der Mandibula, wird eine 2 cm lange Inzision bis auf die Muskulatur geführt, so dass

2 kräftige Gewebslappen gebildet werden. Eine genügend tiefe vertikale Inzision erfolgt dann in der Medianlinie des Unterkiefers bis zur Zungenspitze, entlang dem Frenulum linguae. Die so entstehenden Gewebslappen sind durch straffe Bindegewebsfasern der Zungenunterseite recht widerstandsfähig. Nach Fassen der Inzisionsränder in etwa der Mitte ihrer Länge mit einer Seidennaht wird die Inzision lateral auseinandergezogen. Die vormals vertikale Inzision wird damit in eine quere umgewandelt. Dadurch wird die Zunge noch weiter nach vorn gebracht. Die sich gegenüberliegenden Wundränder der Zungenunterseite und im

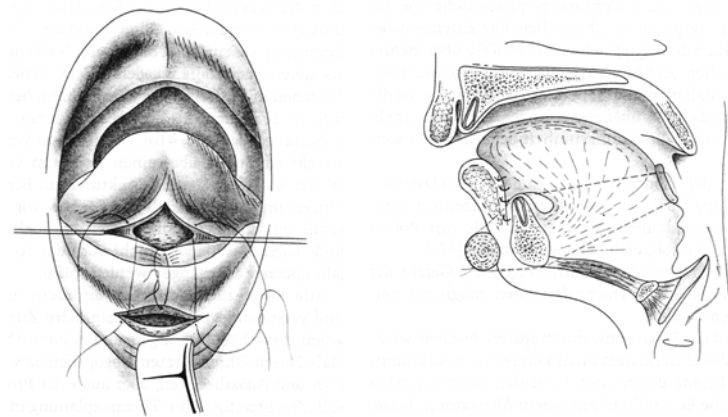


Abb. 14: Glossopexie nach RYAN et al. (1963)

Unterkiefervestibulum werden durch Naht dicht vereinigt. Zum Abschluss wird eine Entlastungsnah vom Zungenrücken unter Umfassung des Unterkiefers zur Kinns Spitze geführt. Das Einschneiden des Fadens verhindert ein Stück Gummischlauch auf dem Zungenrücken und eines am Kinn, wahlweise auch die Naht über einer Watterolle extraoral am Kinn [RYAN et al. 1963].

GRIMM et al. empfahlen, anstatt des Gummischlauches einen flachen Kunststoffknopf auf dem Zungenrücken zu verwenden .

In einer kritischen Bewertung der beschriebenen Verfahren favorisierten GRIMM et al. deutlich die Glossopexie nach DOUGLAS-RYAN. Nach ihrer Sichtung der Literatur und eigenen Erfahrungen lag die Unzulänglichkeit der anderen Verfahren besonders in der Gefahr des Durchschneidens der Zungenmuskulatur und sogar des Alveolarfortsatzes durch den Faden bzw. in einer ungenügenden Protraktion des Zungenkörpers [GRIMM et al. 1964].

Operative Eingriffe am muskulären Zungenansatz



Abb. 15: Subperiostale Lösung der Mundbodenmuskulatur [DELORME et al. 1989]

Ein Ungleichgewicht der muskulären Insertion der Zunge an der Mandibula gaben EPOIS [1983] und DELORME et al. [1989] als Ursache für die abnormale Zungenposition und die Retrogenie an und empfahlen die subperiostale Lösung der Mundbodenmuskulatur (Abb. 15). Diese führen sie unter Allgemeinanästhesie und endotrachealer Intubation durch. Nach submentaler Inzision sowie Durchtrennung des Periostes erfolgt die subperiostale Lösung der muskulären Fehlinsertion

von der Mittellinie zu jedem Kieferwinkel hin. Damit werden die Mm. genioglossi, geniohyoidii und mylohyoidii von ihrem Ursprung getrennt. Mit einer 2-schichtigen Naht wird die Wunde verschlossen. Anschließend müssen die so behandelten Kinder für weitere 5 – 14 Tage endo- oder nasotracheal intubiert werden, bis die operationsbedingten Ödeme abklingen und die Muskulatur in ihrer neuen Position reinsertiert. Die Autoren maßen den Erfolg objektiv an den sich verbessernden Werten der O₂-Sättigung im Blut und an den sich verringern Anfällen von Atemobstruktion [EPOIS 1983, DELORME et al. 1989, CAOUILLE-LABERGE et al. 1996].

In einer kritischen Bewertung dieser Methode führte THOMSON die Erfolge besonders auf die endotracheale Intubation zurück. Durch diese wurde der Zungengrund nach vorn gedrückt und die anteriore Reinsertion der Muskelfasern initiiert. Zudem gewannen ihm zufolge der M. palatopharyngeus und teilweise der M. palatoglossus das muskuläre Übergewicht und zogen die Zungenbasis aufwärts. [THOMSON 1989]. Auch die aktuelle Analyse von SIDDIQUE et al. [2000] kam zu dem Schluss, dass diese Methode noch nicht uneingeschränkt empfohlen werden sollte. In ihren Nachuntersuchungen mittels MRT fanden sie nur eine minimale Änderung in der Anatomie der Mundbodenmuskulatur und forderten erst eine weitere Erforschung des Verfahrens.

Operative Eingriffe am muskulären Zungenansatz und der Zunge

In der Kombination von modifizierter Glossopexie und Lösung der Mm. genioglossi, sahen PARSONS [1980] und ARGAMASO [1992] die Methode der Wahl, um die mit nasopharyngeoskopischer Untersuchung gesicherte Atemwegsobstruktion zu beseitigen.

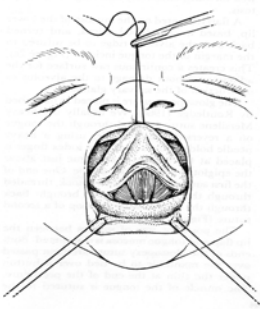


Abb.16:
subperiostale Lösung
der Mm. genioglossii
[PARSONS 1980]

Lösung der Mundbodenmuskulatur (intraoraler Zugang an der Mundbodenschleimhaut) sowie eine modifizierte Glossopexie nach DOUGLAS und RYAN aus (Abb. 16 + 17) [PARSONS 1980].

Eine weitere Variante der Kombination aus Glossopexie und Lösung der Mundbodenmuskulatur entwickelte ARGAMASO. Auch er empfahl, sein Verfahren in

Intubationsnarkose und unter Infiltration eines Lokalanästhetikums, im Gebiet der Schnittführung durchzuführen. Nach Lösung des Ansatzes der Mm. genioglossi über einen intraoralen Zugang wird eine modifizierte Glossopexie durchgeführt. In Abweichung zu anderen Verfahren sichert ARGAMASO die Zungenlage durch Befestigung der Zunge an der Unterlippe. Dazu werden die über eine T-förmige Schnittführung geschaffenen Wundflächen an der Zungenunterseite und der Unterlippe durch intensive Naht vereinigt. Die postoperative Betreuung besteht in nasopharyngealer Beatmung, strenger Bauchlagerung und nasaler Sondenernährung für 7 Tage [ARGAMASO 1992].

PARSONS beschrieb, dass die meisten Babys mit PRS dank der Intensivkrankenpflege heute mit nicht-chirurgischen Maßnahmen behandelt werden können. Er empfahl seine Methode nur dann anzuwenden, wenn wiederholt respiratorische Probleme auftraten, die sich durch Lagerungstechniken, nasale oder temporäre endotracheale Intubation nicht beheben ließen. In Intubationsnarkose und unter Infiltration eines Lokalanästhetikums führt er eine Modifikation der subperiostalen

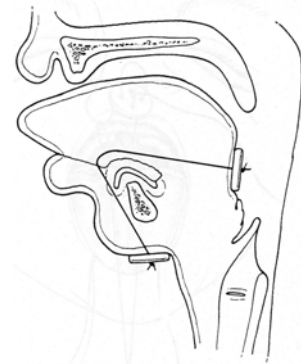


Abb.17: modifizierte
Glossopexie
[PARSONS 1980]

Operative Eingriffe am Unterkiefer

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Verfahren verfolgten die Verfechter dieser Eingriffe gleich zwei Ziele, sowohl den Unterkiefer nach anterior zu entwickeln als auch durch den Ansatzpunkt an ihm, die Zunge in ihrer Lage zu verändern. Zwei Wege wurden hierzu beschritten:

- chirurgisch-orthopädisches Vorgehen: durch Drahtumschlingung des Unterkiefers und Extensionszug an diesem,
- chirurgisches Vorgehen: durch Durchtrennung des Ligamentum stylomandibulare und Verlegen des Ansatzes des M. masseter in den Bereich des aufsteigenden Astes.



Abb. 18:
Extensionsvorrichtung nach
CALLISTER
[in GRIMM et al. 1964]

Auch wenn sich die speziellen Aufhängevorrichtungen der einzelnen Autoren unterscheiden, so ist das Prinzip der Extensionsbehandlung bei allen Autoren gleich.

Als Erster empfahl CALLISTER (1937) die Extensionsbehandlung (Abb. 18). Ein Stützapparat fixiert den Patienten. Die nach extraoral geführte Drahtumschlingung des Unterkiefers muss dann mit einem Extensionsgerät verbunden werden (letzteres nicht abgebildet). Technisch modifizierten LONGMIRE und SANDFORD (1949) und TOUSSAINT (1962) diese Methode [in GRIMM et al. 1964].

Die auch in unserer Klinik von GRIMM et al. praktizierte Technik geht auf die Arbeit von STELLMACH (1957) zurück. Unter Lokalanästhesie wird um die Symphyse des Unterkiefers eine Schlinge aus korrosionssicherem V₂A-Stahldraht gelegt. Dieser wird zur Kinnprominenz hin gedreht und nach extraoral geführt (Abb. 19).

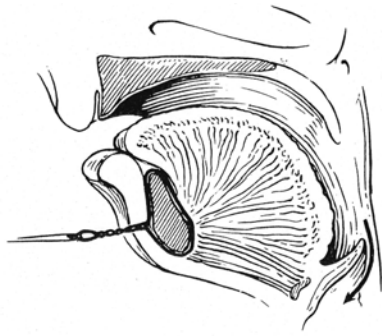


Abb.19: Extensionsbehandlung
nach STELLMACH
[in GRIMM et al. 1964]

Durch Verlängerung des Drahtes extraoral wird dieser über ein Rollenextensiongerät geführt und mit 80-100 g belastet. Der Zug erfolgt intermittierend, in jeweils 2-stündigem Wechsel mit extensionsfreien Intervallen und orthostatischer Lagerung [STELLMACH 1957]. GRIMM et al. urteilten, dass die Extensionsbehandlung als eine schnell auszuführende Maßnahme für einen Teil der Fälle ausreichend sei, aber in schwereren Fällen der Zug

an der Unterkiefersymphyse die Glossoptose nicht überwinden konnte und damit die Atemwege nicht überzeugend frei wurden [GRIMM et al. 1964].

Den Gedanken der Extension verfolgend modifizierte KRÜGER 1969 das Verfahren erneut. Er umgeht das Problem des einschneidenden Drahtes, indem er um den Alveolarfortsatz des Unterkiefers eine mit Kunststoff verkleidete Bleiplatte adaptiert. Diese wird durch eine Unterkieferumschlingung (circumferential wiring) fixiert und durch an ihr angebrachte Ösen der Extensionszug über einen Draht gelenkt [KRÜGER 1969].

SCHETTLER (1970), als Befürworter des Extensionsverfahrens, forderte, über die Blutgasanalysen als objektive Daten der Überwachung sowohl das Extensionsgewicht als auch die erforderliche Extensionszeit zu bestimmen. Ihm zufolge kommt es in den extensionsfreien Intervallen zur Unterbelüftung der Lunge, was die Entstehung von Atelektasen und damit das Auftreten von Bronchopneumonien fördert. Aus dieser Überlegung resultiert seine Methode, die intermittierende Extensionsbehandlung in den ersten Wochen aufzugeben und ausschließlich eine Dauerzugbehandlung durchzuführen. Erst nach Manifestierung der Umbauvorgänge in den Kiefergelenken nach mehreren Wochen geht er zu zugfreien Intervallen über, bis die Extension schließlich völlig fortgelassen werden kann [SCHETTLER 1970].

Auf Grund ihrer Untersuchungen über die Funktion der Kaumuskeln sahen ESCHLER und SAUTHOFF [1960] die Ursache der Rücklage des Unterkiefers, wie bereits beschrieben, in einer mandibulo-motorischen bzw. mandibulo-statischen Inkoordination. Sie fanden bei operativen Eingriffen Muskeln mit sowohl funktioneller Hypo- bzw. Hypervalenz (neurogene Inkoordination) als auch anatomisch mehr oder weniger ausgeprägte Muskeldefekte (myogene Inkoordination). Daher führen sie die operative Schwächung der hypervalenten

Muskeln (Myotomie) bzw. die Transposition der Muskelansätze durch. Nach Erlernen des neuen Bewegungsmusters des Unterkiefers konnte das Kind langsam von der Sonden- auf Flaschenernährung umgestellt werden. In den Nachuntersuchungen fanden die Autoren eine Besserung der Retrogenie, eine lageunabhängige suffiziente Atmung und eine Besserung der Glossoptose [ESCHLER und SAUTHOFF 1960].

In einer kritischen Stellungnahme schränkte HÄRLE ein, dass die Operation in Intubationsnarkose eine zusätzliche Gefährdung des Kindes darstellt. Er empfahl folglich, zurückgreifend auf positive Erfahrungen, die Drahtextension des Unterkiefers als erste Maßnahme. Sollte diese nicht zum Erfolg führen, kann nach einigen Wochen bei Besserung der Ausgangslage und sorgfältiger Vorbereitung die dorsale Massetertransposition angeschlossen werden [HÄRLE 1972].

5.3.3 Kieferorthopädische Verfahren

Die wenige Tage nach der Geburt eingeleitete kieferorthopädische Frühbehandlung stellt eine Sonderform der konservativen Therapie dar. Sie findet für Säuglinge mit ausgeprägtem Schweregrad der PRS sowie Spaltbildungen des Gaumens Anwendung und verfolgt zwei wesentliche Ziele:

1. Umorientierung der Zunge aus der Vertikalen in die Transversale und Sagittale
2. Nachentwicklung des Unterkiefers nach anterior.

In Anlehnung an die guten Erfahrungen bei Säuglingen mit Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten empfahl ZSCHIESCHE (1980) die Abdeckung des Spaltbereiches mit obturatorähnlichen Oberkieferabdeckplatten. Die Eingliederung dieser sollte die durch die Glossoptose bedingten Atemschwierigkeiten verhindern und eine Flaschenernährung ermöglichen. Die Autorin konnte innerhalb kurzer Zeit beobachten, dass sich die vordem vertikal gestellte Zunge aus der Spalte absenkte und sich sowohl sagittal als auch transversal umorientierte. Weiterhin stellte sie fest, dass die eingesetzten Abdeckplatten mit einem für die Flaschenernährung ausreichenden Saugreflex beantwortet wurden. Der anfänglich noch schwache Zungentonus während des für den Säugling anstrengenden Saugaktes führte rasch zum Ermüden. Sie empfahl daher dem Kind kleinere Nahrungsmengen in kürzeren Zeitabständen anzubieten. Den besonderen Vorteil in dieser Art des Vorgehens sah sie zudem in der

positiven Wirkung auf die funktionelle Vorentwicklung von Unterkiefer und Zunge [ZSCHIESCHE 1980].

Mit dem Ziel, die Unterkieferlage zu beeinflussen, wurden auch funktionskieferorthopädische Geräte (FKO) empfohlen. Bereits ROBIN empfahl einen „Monobloc“ zur Behandlung der Unterkieferrücklage [Robin 1934]. Nach ihm griff JUNG [1963] dieses Verfahren wieder auf und berichtete in ihrer Arbeit von Behandlungen mit einem Aktivator, der die Unterkieferrücklage von anfänglich 20 mm auf später 8 mm verringerte. Sie empfahl die Verwendung eines FKO-Gerätes uneingeschränkt, auch unter Verzicht auf operative Maßnahmen. Etwas begrenzter sahen GRIMM et al. [1964] und SERGL [1970] den Einsatz eines FKO. Sie befürworteten die Verwendung eines FKO-Gerätes nur für Fälle, die einer chirurgischen Therapie nicht primär bedurften sowie für jene, die ausgeprägte, jedoch nicht lebensbedrohliche Atembehinderungen aufwiesen. Nachuntersuchungen an Kindern mit frühzeitiger FKO-Behandlung bis zum Alter von 2 ½ Jahren belegten den günstigen Einfluss des Gerätes für die Weiterentwicklung des Unterkiefers. In den Fällen mit nur geringer Unterkieferrücklage konnte ein Neutralbiss im Milchgebiss erreicht werden. Bei solchen mit starker Unterkieferrücklage fand sich zwar ein Distalbiss, insgesamt wurde aber auch für diese Kinder eine Tendenz zum Wachstumsausgleich dokumentiert, da die Profilanalyse einen für ein Kleinkind regelrechten Profilverlauf angenommen hatte [REICHENBACH und TAATZ 1970].

6. Experimentelle Spaltmodelle

Mit Hilfe von Tiermodellen - wie der Maus - war es möglich, die menschlichen Fehlbildungen zu verstehen, da die klinisch am Menschen gesammelten Erfahrungen durch experimentell geschaffene Spaltmodelle nachgewiesen werden konnten [EDWARDS und NEWALL 1985, SCHUBERT 1970, 1972, 1980, SCHMIDT 1985, SYSKA 2000].

Bereits in der Beschreibung der Ansichten zur Ätiologie und Pathogenese wurde dargestellt, dass es im Tierexperiment gelang, durch Gabe teratogen wirksamer Substanzen die Herausbildung einzelner Symptome der PRS zu induzieren. Forschungsergebnisse über Gaumenspalten als teratologisches Modell wurden seit 1950 veröffentlicht [BAXTER and FRASER 1950, FRASER and FAINSTAD 1951, FRASER et al. 1954, HARRIS 1964, SCHUBERT 1970, KRIENS 1973]. Im Mittelpunkt der zitierten Untersuchungen stand die Induktion von Spalten durch das Teratogen Kortison und seine Abkömmlinge. In den folgenden Jahren wurden zahlreiche weitere Verbindungen bekannt, die Einfluss auf die Genese von Spaltbildungen haben [EDWARDS und NEWALL 1985, DIEWERT 1981, SCHUBERT 1983]. Aber auch die Bedeutung weiterer Ursachen wie physikalische Einflüsse (Strahlenwirkung), peristatische Faktoren (Stress, Ernährung, Lebensgewohnheiten) und genetisch bedingte Spaltbildungen (wie bei Mäusen des Stammes A/WySn) konnten in Experimenten nachvollzogen werden [SYSKA 2000]. Die gezielte Induktion einer PRS mit ihrer Symptomentrias ist bisher im Tiermodell als Ziel der Experimente nicht verfolgt worden. Ansätze zur Klärung der Ätiopathogenese wurden nur an Einzelsymptomen durchgeführt.

7. Untersuchungsmaterial und Methode

7.1 Klinische Fälle

7.1.1 Beobachtungszeitraum und Patientengut

Es wurden alle Patienten registriert, die vom 01.01.1964 bis zum 31.12.2000 in das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit der Diagnose PRS eingewiesen bzw. die hier als solche diagnostiziert worden waren. Der Beginn der Erfassung ab dem Jahr 1964 soll an die Ergebnisse der Arbeit von GRIMM et al. aus diesem Jahr anknüpfen.

Die Datenerhebung und Auswertung der Patientenunterlagen aus dem Archiv der Universitätsklinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie und der Universitätspoliklinik für Kieferorthopädie am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg bilden die Grundlage der vorliegenden Arbeit.

Insgesamt konnten die Dokumente von 68 Patienten mit PRS aus dem genannten Zeitraum genutzt werden.

7.1.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung beruht auf den Einträgen im Anamnesebogen, der Patientenkartei, den Krankengeschichten und Operationsberichten sowie, wenn vorliegend, auf Verlegungs- oder Arztbriefen.

Entsprechend der Zielstellung dieser Arbeit wurden nachstehende Daten erfasst:

- Geschlecht
- Symptome
- Spalttyp
- Fehlbildungen aus der Familienanamnese (insbesondere Spaltbildungen)
- Begleitfehlbildungen
- Syndromzugehörigkeit
- Therapie
 - operatives Vorgehen
 - kieferorthopädische Frühbehandlung

Berücksichtigt wurden zunächst alle Patienten, die eines der beiden Hauptsymptome (Mikrogenie oder Glossoptose) zeigten bzw. durch die Diagnose Abortivform der PRS durch den aufnehmenden Arzt eindeutig zugeordnet worden waren. Es wurde eine spätere Teilung des Patientengutes in 2 Gruppen vorgenommen. Der ersten Gruppe wurden die Patienten zugeordnet, bei denen die Sequenz im Vollbild mit Symptomtrias vorlag, der zweiten die Patienten mit abortiven Formen, bei denen die Sequenz ohne alle Kardinalsymptome diagnostiziert worden war.

7.2 Experimentelles Tiermodell

Zur Prüfung eventueller pathogenetischer Zusammenhänge von Mikrogenie und Gaumenspalte wurde die Maus als Spaltmodell gewählt. Mäusefeten des Inzuchtstammes A/WySnJ, die bei 40% der Nachkommenschaft eine LKG-Spalte aufweisen, wurden hierfür genutzt. Die auf einem bekannten Genabschnitt gebundene Ätiologie der Spaltbildung ist für diesen Stamm erforscht [JURILOFF 1995].

Tiere, die aus vorangegangenen Untersuchungen zur Embryogenese und Prävention von Spaltbildungen stammen und eigens dafür gezüchtet worden waren [SYSKA 2000], sind hier unter neuer Zielsetzung noch einmal analysiert worden.

Die Haltung und Aufzucht der Tiere unter Bedingungen standardisierter Koloniezucht erfolgte im Institut für Medizinische Biologie und Humangenetik (Direktor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat., Dr. med. habil. Ingo Hansmann) der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg.

Für die vorliegende Untersuchung konnten 45 Mäusefeten, in Formalinlösung konserviert, genutzt werden. Hiervon wiesen 24 eine Spaltbildung mit Beteiligung des Gaumens auf, 21 weitere Mäusefeten waren frei von Spalten und dienten als Vergleichsgruppe. Diese Verteilung entspricht der tatsächlich bei diesem Stamm auftretenden Spalthäufigkeit von bis zu 44 % [SCHUBERT et al. 2002].

Für Fotoaufnahmen wurden die Feten mit einem Haltepin auf einem Wachsblöckchen fixiert. Mit dem Stereomikroskop Olympus SZ-PT wurden Aufnahmen unter 15facher Vergrößerung in Seitenlagerung angefertigt. Unter Zuhilfenahme eines kleinen Spatels wurde dann die Mundspalte geöffnet und die Zungenlage in Bezug zur Gaumenspalte dokumentiert. Abschließend wurden Aufnahmen gefertigt, welche die Gaumenspaltbreite veranschaulichen.

Die Aufnahmen erfolgten als Diapositive mit dem Filmmaterial EPJ 320 T und einer zum Mikroskop gehörigen Olympuskamera Typ OM-4 Ti unter Zuhilfenahme des Lichtverstärkers Highlight 3000 Olympus Europe. Die so gewonnenen Diaaufnahmen wurden mit dem Epson-Diascanner Perfection 1200 digitalisiert und unter Zuhilfenahme des Softwareprogrammes Corel-Draw 7.0 vermessen.

Adäquat dem kieferorthopädischen Auswertungsverfahren eines Fotostats beim Menschen dienen markante Weichteilpunkte des Gesichtes als Referenz bei dem folgenden Messverfahren. Der vorderste Stirnpunkt, die Spitze der Schnauze und der vorderste Kinnpunkt waren an jeder untersuchten Maus reproduzierbare Punkte. Die Rücklage des Unterkiefers wurde unter Zuhilfenahme zweier paralleler Linien, angelegt an der Spitze der Schnauze und am vordersten Kinnpunkt, gemessen. Eine horizontale Hilfslinie unterhalb des Auges zum untersten Punkt der Nase bildet zu den beiden genannten Linien einen 90° Winkel (Abb. 20). Zusätzlich zur Vermessung der Unterkieferrücklage in mm wurde der Winkel in Grad ($^\circ$), der durch den vorderen Stirnpunkt, die Nasenspitze und den vorderen Kinnpunkt gebildet wird, als Maß der Einlagerung des Unterkiefers zum übrigen Gesichtsskelett herangezogen (Abb. 21). Der kleinere Winkel signalisierte hierbei eine größere Unterkieferrücklage. Die Beurteilung der Zungenlage in Bezug auf die Lage zur Spalte erfolgte bioptisch und ließ sich nach Öffnung des Mauls nicht durch Fotografieren dokumentieren. Das Maß für die Spaltbreite wurde an der größten Stelle der Spalte ermittelt (Abb. 22).

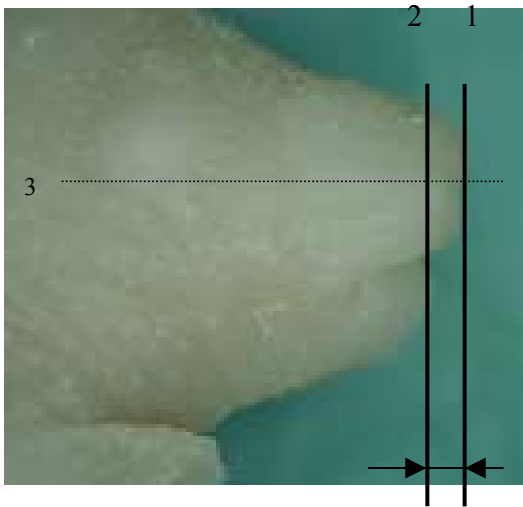


Abb. 20: Darstellung der Referenzpunkte für die Streckenmessung in Profilstellung des Mausembryos
 Linie 1 = Nasenspitze
 Linie 2 = vorderster Kinnpunkt
 Linie 3 = Hilfslinie

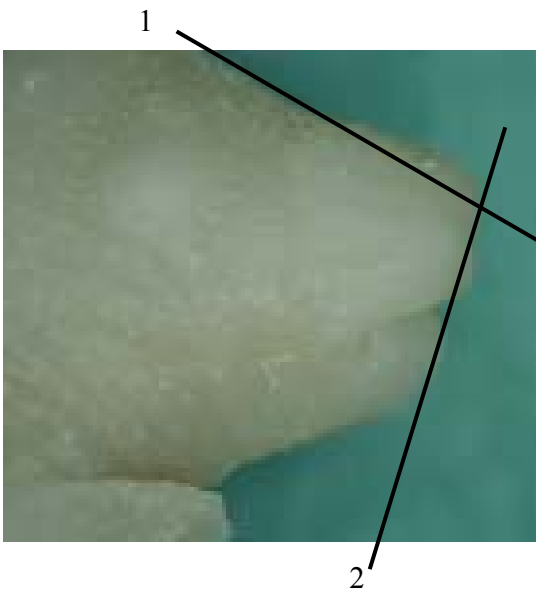


Abb. 21: Darstellung der Referenzpunkte für die Winkelmessung in Profilstellung des Mausembryos
 Linie 1 = von Stirnpunkt zur Nasenspitze
 Linie 2 = von Nasenspitze zum vordersten Kinnpunkt

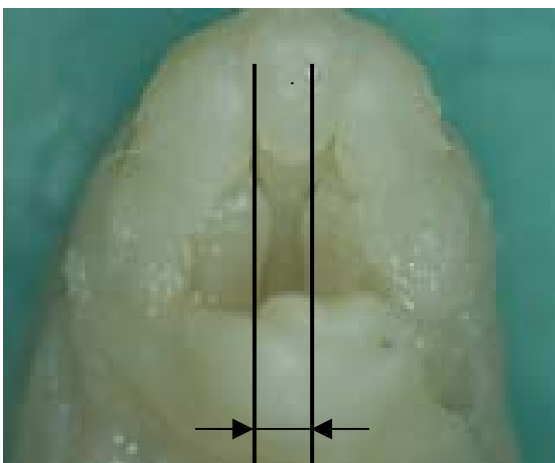


Abb. 22: Darstellung der Hilfslinien an der breitesten Stelle der Gaumenspalte für die Ermittlung der Spaltbreite bei Gaumenaufsicht des Mausembryos

7.3 Statistische Auswertungsmethode

Die Daten aus der Patientenerfassung und der Vermessung der Mäusefeten wurden mit Hilfe des Statistikprogrammes SPSS 10.0 in eine Datenmatrix gebracht. Die Berechnungen und graphischen Darstellungen wurden mit diesem und dem Programm Excel 7.0 erstellt. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik erfolgte die Auswertung der quantitativen Merkmale. Die aus der Patientenerfassung gewonnenen Aussagen ergaben sich durch Zählung und Feststellung von Häufigkeiten und Häufigkeitsverteilungen. Aussagen durch Vergleiche der gebildeten Gruppen untereinander wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2) nach Pearson auf Signifikanz getestet oder als Risikoabschätzung durch binär logistische Regression formuliert.

Die Messergebnisse aus der Mausvermessung wurden in den beiden Gruppen gegenübergestellt und durch statistische Testverfahren auf Signifikanz überprüft. Hierzu wurden der Mann-Whitney-Test, der T-Test nach Student und der Mediantest genutzt. Das Signifikanzniveau von 0,05 wurde festgelegt. Gefundene Ergebnisse mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurden als statistisch gesichert angesehen [ADAM 1980].

8. Ergebnisse

8.1 Auswertung der Krankenakten

8.1.1 Inzidenz der PRS

Im Erfassungszeitraum vom 01.01.1964 bis zum 31.12.2000 wurden 68 Patienten unter der Diagnose PRS im Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg aufgenommen, beraten oder behandelt. Das Auftreten der PRS schwankt im Erfassungszeitraum zwischen 0 bis 6 Fällen jährlich. Ein Maximum zeigte sich im Jahr 1965 mit 6 Fällen, ein Minimum mit keinem neu aufgenommenen Fall in den Jahren 1971, 1975, 1976, 1978, 1982, 1993 und 1999.

8.1.2 Geschlechterverteilung

Das gefundene Geschlechterverhältnis zeigte eine ungleiche Verteilung zu Gunsten des weiblichen Geschlechts (Abb. 23).

Signifikant höher (χ^2 -Test: $p < 0,05$) lag der Anteil der betroffenen Mädchen (41= 60,3 %) gegenüber dem der Jungen (27= 39,7 %).

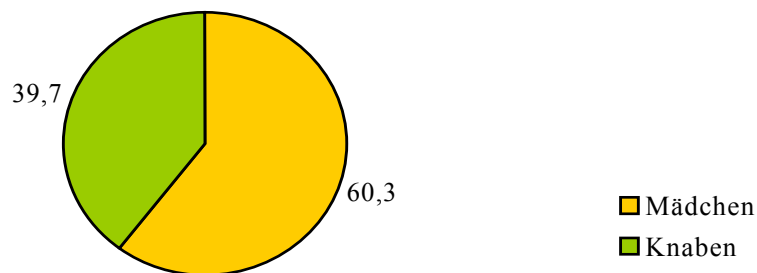


Abb.: 23 Geschlechterverteilung der PRS

8.1.3 Aspekte der Symptomatik

Da nicht alle Patienten die typische Trias mit Glossoptose, Mikrogenie und medianer Gaumenspalte aufwiesen, wurde eine Trennung der Patienten nach der Symptomatik vorgenommen. Hierbei wurde eine zufällige Gleichheit der beiden Gruppen, von 34 Patienten (= 50 %) mit Vollbild und 34 Patienten (= 50 %) mit Teilsymptomatik gefunden.

Die Einschlusskriterien für die Patienten mit Teilsymptomatik sind nachfolgend dargestellt (Tab. 2).

Tab.2 : Häufigkeiten des Vollbildes und von Teilsymptomen bei PRS

| Symptom | Häufigkeit | Prozent |
|---|-------------------|----------------|
| I. Vollbild | 34 | 50,0 |
| II. Teilsymptome: | | |
| a) Retro-/ Mikrogenie + Gaumen- und Segelspalte | 20 | 29,5 |
| b) Retro-/ Mikrogenie + Glossoptose | 1 | 1,5 |
| c) Glossoptose + Gaumen- und Segelspalte | 2 | 3,0 |
| d) breite U-förmige Gaumen- und Segelspalte | 11 | 16,0 |
| Gesamt | 68 | 100,0 |

8.1.4 Erbliche Disposition

Die Analyse in der Verwandtschaft I. Grades von PRS-Patienten ergab keine signifikanten Häufungen. Bei 61 Patienten (= 89,7 %) waren keine Spaltbildungen in der Familienanamnese vorhanden, bei je 2 Patienten fanden sich Spaltbildungen beim Vater (= 2,9 %), bei 3 Patienten (= 4,4 %) bei der Mutter und bei einem Geschwisterkind (= 2,9 %) wurden Spaltbildungen ermittelt (Abb. 24). Somit liegt eine familiären Belastung von 5/68 (= 7,35%) vor.

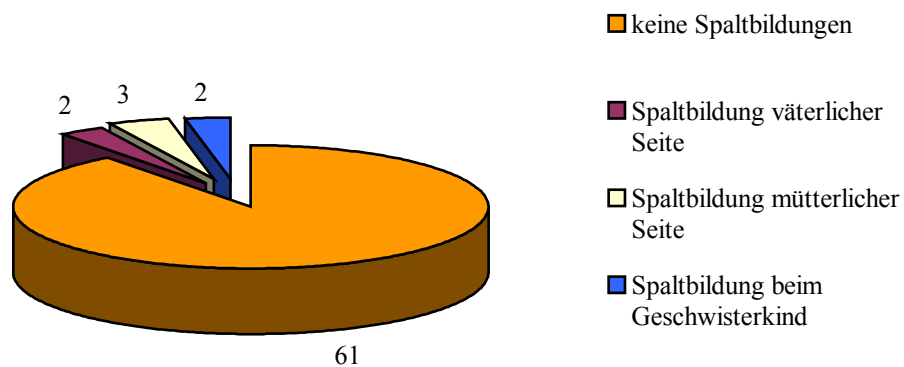


Abb. 24: Familienanamnese bezüglich Spalt- und sonstiger Fehlbildungen bei Verwandten I. Grades von PRS - Patienten

8.1.5 Begleitfehlbildungen

Begleitfehlbildungen fanden sich in der Gruppe mit Vollbild bei 11, in der mit Teilsymptomatik bei 7 Patienten (Tab. 3, 4). Eine signifikant höhere Anzahl von Begleitfehlbildungen bei Patienten mit Vollbild ließ sich nicht feststellen, allerdings ein 2,3fach erhöhtes Risiko eine Begleitfehlbildung zu haben.

Tab. 3: Häufigkeit der Begleitfehlbildungen in Abhängigkeit von der Symptomatik

| | Symptomatik | | Gesamt |
|----------------------------|-------------|-----------------|--------|
| | Vollbild | Teilsymptomatik | |
| Begleitfehlbildungen | 32,4% | 20,6% | 26,5% |
| keine Begleitfehlbildungen | 67,6% | 79,4% | 73,5% |
| Gesamt | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Tab. 4: Anzahl der Begleitfehlbildungen in Abhängigkeit von der Symptomatik

| Anzahl der Begleitfehlbildungen | Symptomatik | | Gesamt |
|------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Vollbild | Teilsymptomatik | |
| keine Begleitfehlbildungen | 23 67,6% | 27 79,4% | 50 73,5% |
| eine Begleitfehlbildung | 8 23,5% | 6 17,6% | 14 20,6% |
| zwei und mehr Begleitfehlbildungen | 3 8,9% | 1 3,0% | 4 11,9% |
| Gesamt | 100,0% | 100,0% | 100,0% |

Eine Bevorzugung bestimmter Regionen für Begleitfehlbildungen ist weder insgesamt noch nach ihrer Aufteilung in die Schweregrade der PRS feststellbar (Tab.5).

Tab. 5: Topografie der Begleitfehlbildungen in Abhängigkeit von der Symptomatik

| | Symptomatik | | Gesamt |
|-----------------------|--------------|-----------------|--------------|
| | Vollbild | Teilsymptomatik | |
| keine | 23 56,1% | 27 77,1% | 50 65,8% |
| Ohr | 5 12,2% | 3 8,6% | 8 10,5% |
| Auge | 3 7,3% | 1 2,9% | 4 5,3% |
| ZNS | 3 7,3% | 1 2,9% | 4 5,3% |
| Herz- und Gefäßsystem | 3 7,3% | 1 2,9% | 4 5,3% |
| Extremitäten | 4 9,8% | 2 5,7% | 6 7,9% |
| Gesamt | 41 100,0% | 35 100,0% | 76 100,0% |

Die Darstellung der topografischen Verteilung enthält Mehrfachnennungen, da bei vier Patienten mehr als eine Begleitmissbildung auftrat.

8.1.6 Syndromzuordnung

Die in der Literatur zusammengestellte hohe Anzahl von Syndromen, bei denen die PRS Bestandteil des Erscheinungsbildes sein kann, war Anlass, die Häufigkeit der festgestellten Syndrome im eigenen Patientengut zu untersuchen. Jedoch war nur bei 2 Patienten (= 2,9 %) eine eindeutige Zuordnung zu einem solchen Syndrom möglich. So fand sich bei einer Patientin ein Cri-du-chat Syndrom, bei einem weiteren Patienten konnte ein Fèvre-Languépin-Syndrom diagnostiziert werden. Allerdings dürfte von einer beträchtlichen Fehlerquelle im Sinne einer Unterrepräsentation auszugehen sein.

8.1.7 Therapie

Die Häufigkeiten einer unmittelbaren postnatalen Therapie und die Art der durchgeführten Behandlung finden sich in den Abbildungen 25 und 26.

Sie war bei 47 Patienten (= 69,1 %) durchgeführt worden.

Schlüsselt man die Notwendigkeit der postnatalen Therapie nach der Symptomatik auf, so wird deutlich, dass die Patienten mit Vollbild signifikant ($p < 0,05$) häufiger einer Behandlung bedurften.

Bei 32 (= 94,1%) Patienten mit Vollbild der PRS war es erforderlich, eine postnatale Therapie einzuleiten. Bei Patienten mit Teilsymptomatik war eine sofortige Therapie hingegen nur bei 15 (= 44,1%) notwendig. Damit benötigten Patienten mit Vollbild eine unmittelbar postnatale Therapie 20 mal häufiger.

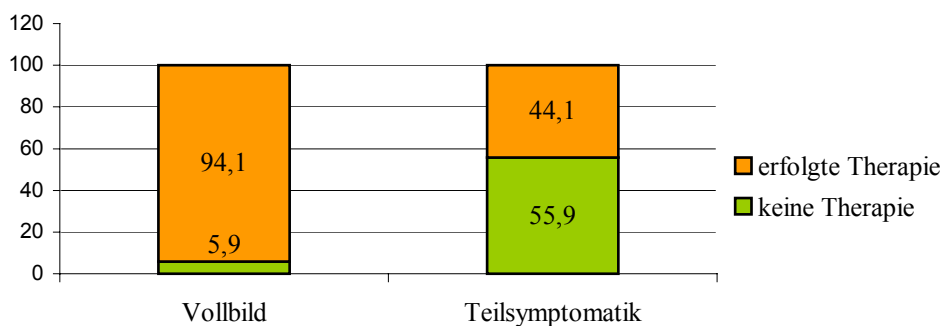


Abb. 25: Notwendigkeit unmittelbarer postnataler Behandlung in Abhängigkeit vom Schweregrad der PRS (Angaben in %)

Die in Abbildung 26 aufgeführten Therapien enthalten Doppelnennungen für einige Patienten, bei denen mehr als eine Behandlungsmethode angewendet wurde. Der Schweregrad der Sequenz beeinflusste die Behandlung. Bei Patienten mit Vollbild der PRS wurden Glossopexien, künstlicher Beatmung, eingegliedert FKO-Geräte und Sondenernährung signifikant ($p < 0,05$) häufiger durchgeführt.

Es lässt sich jedoch insgesamt feststellen, dass die konservativen Behandlungsmethoden offensichtlich für die primäre Therapie meist ausreichend waren. So waren die Sondenernährung mit 20,0 %, die Bauch- oder Seitlagerung mit 16,2 %, aber auch die Anwendung einer Gaumenplatte mit 15,2 % die häufigsten Therapieverfahren.

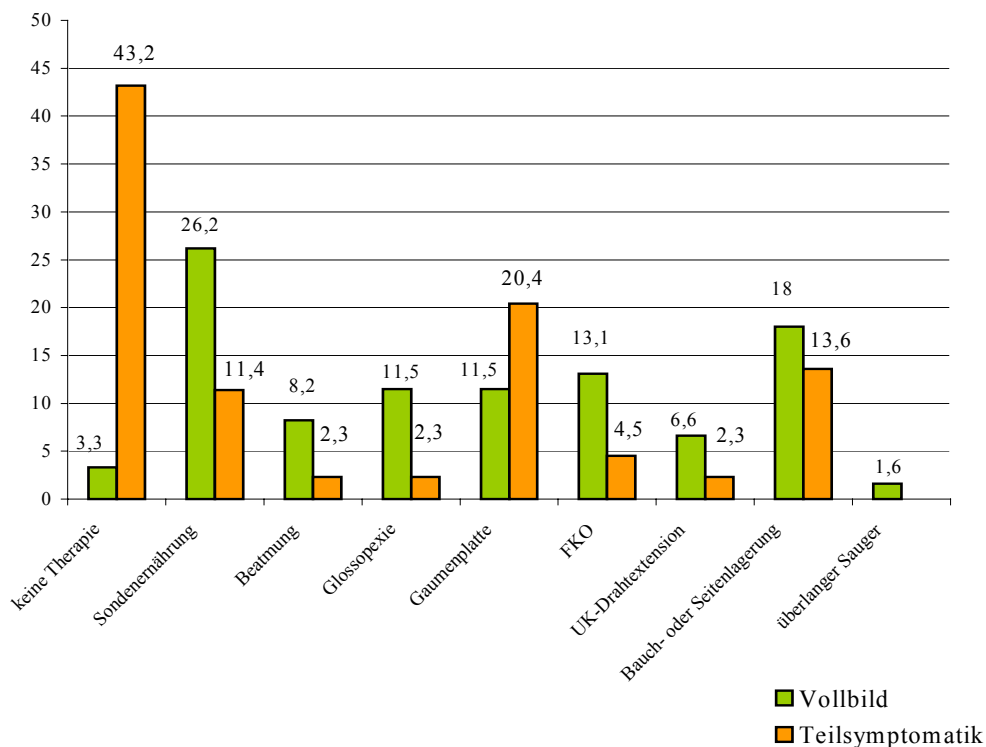


Abb. 26: Abhängigkeit der primären Therapieform von der Symptomatik (Angaben in %)

Die Anwendung der Therapieverfahren über die Jahrgänge hinweg macht deutlich, dass die Behandlung von den invasiven Prinzipien weg führte. Aus den Krankengeschichten der Patienten jüngerer Zeit wird ersichtlich, dass nur in ausgeprägten Fällen der Glossoptose und Mikrogenie und bei Versagen der konservativen Verfahren eine invasive Therapieform gewählt wurde.

8.1.8 Spaltbildung und Therapieformen

Die in der Sequenz als fakultativ angesehene Spaltbildung des Gaumens fand sich, vermutlich als Ergebnis der Patientenselektion an einer fachspezifischen Behandlungseinrichtung, im Patientengut bei 98,5 % der Patienten. Darunter waren 86,8% Spalten, die sowohl den harten als auch den weichen Gaumen betrafen.

Die Gaumenspalten wurden zum optimalen Zeitpunkt gemäß den am Hause jeweils üblichen Methoden geschlossen (Tab. 6)

Tab. 6: Häufigkeiten der verwendeten Gaumenplastiken

| | Häufigkeit | Prozent |
|--|------------|---------|
| ohne Benennung des OP-Verfahrens | 22 | 32,4 |
| Gaumenplastik nach WIDMAIER/PERKO | 9 | 13,2 |
| Veloplastik nach KRIENS | 1 | 1,5 |
| Gaumenplastik nach FURLOW | 13 | 19,1 |
| Brückenlappenplastik mit Pharynxtaschentamponade | 18 | 26,5 |
| Stiellappenplastik nach VEAU | 1 | 1,5 |
| noch nicht erfolgt | 4 | 5,9 |
| Gesamt | 68 | 100,0 |

Die Notwendigkeit einer sekundären Pharynxplastik ergab sich bei 23,5 % aller erfassten Patienten ohne signifikante Bevorzugung der Patienten mit Vollbild oder Teilsymptomatik (Abb. 27).

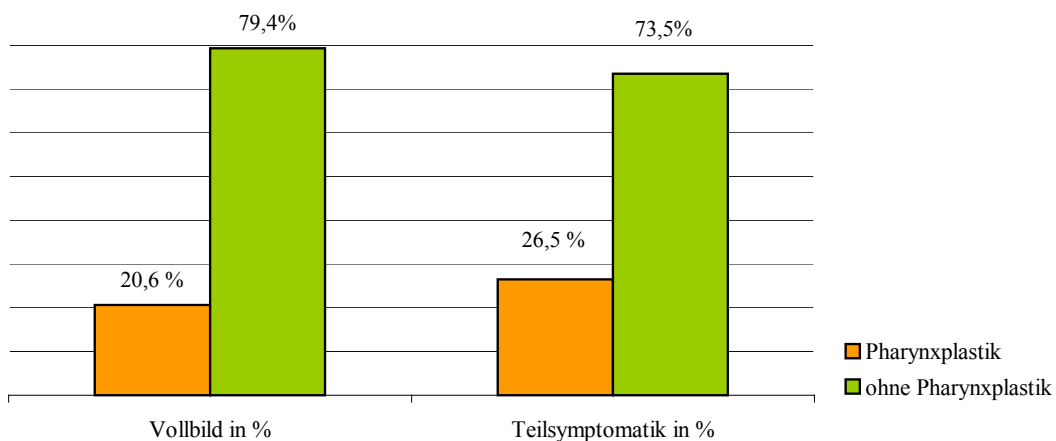


Abb. 27: Notwendigkeit einer sekundären Pharynxplastik bei Vollbild und Teilsymptomatik der PRS

Unter Berücksichtigung der am häufigsten angewandten OP-Verfahren zeigte sich, dass bei einer Gaumenplastik nach FURLOW die wenigsten Patienten (6%) einer sekundären Pharynxplastik bedurften (Abb. 28).

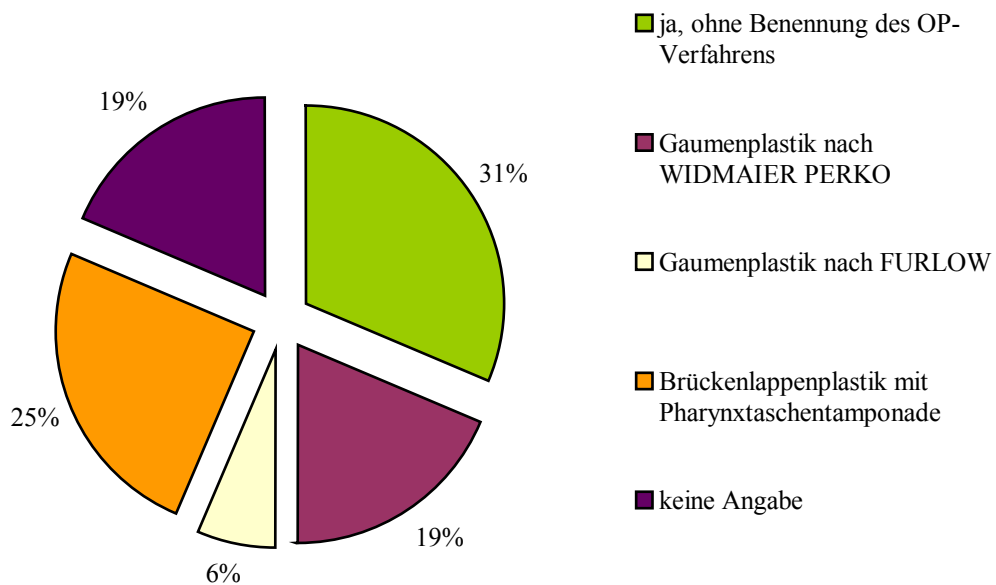


Abb. 28: Häufigkeiten der sekundären Pharynxplastiken in Abhängigkeit vom angewandten OP-Verfahren

8.1.9 Kieferorthopädische Therapie

Bei Patienten mit Vollbild der PRS wurde häufiger eine frühkindliche kieferorthopädische (KFO)-Behandlung (56%) eingeleitet als bei denen mit einer Teilsymptomatik (32%) (Abb.29). Im statistischen Test zeigte sich diese Aussage aufgrund kleiner Zahlen jedoch nicht signifikant ($p = 0,84$) (Tab. 7). Die Aufteilung der Patienten mit Teilsymptomen wies bei denen mit einer Kombination aus Retro-/Mikrogenie und Gaumen- und Segelspalte eine Häufung frühkindlicher KFO-Behandlungen auf.

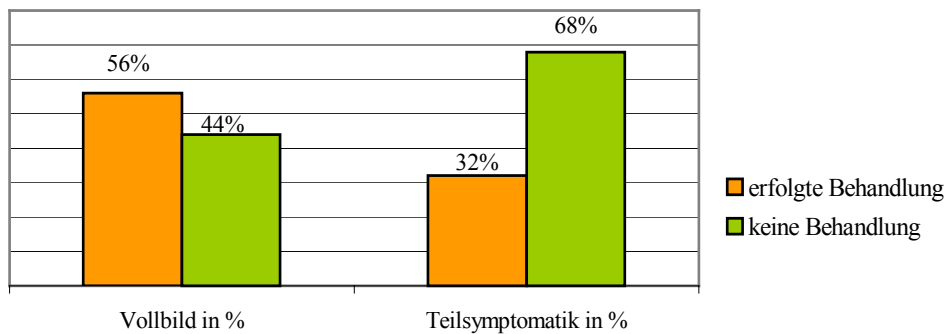


Abb. 29: Häufigkeit der frühkindlichen KFO-Behandlung

Tab. 7: Darstellung der frühkindlichen KFO-Behandlung in Abhängigkeit von der Symptomatik

| Symptom | Frühkindliche KFO-Behandlung | | | Gesamt |
|--|------------------------------|--------------|----------|--------|
| | keine oder nicht bekannt | Gaumenplatte | FKO | |
| I. Vollbild | 15 (44%) | 11 (32%) | 8 (24%) | 34 |
| II. Teilsymptome (gesamt) | 23 (68 %) | 9 (26%) | 2 (6%) | 34 |
| Gesamt | 38 (55%) | 20 (30%) | 10 (15%) | 68 |
| Teilsymptome aufgegliedert: | | | | |
| a) Retro-/ Mikrogenie + Gaumen- und Segelspalte | 13 | 6 | 1 | 20 |
| b) Retro-/ Mikrogenie + Glossoptose | | | 1 | 1 |
| c) Glossoptose + Gaumen- und Segelspalte | 1 | 1 | | 2 |
| d) breite U-förmige Gaumen- und Segelspalten | 9 | 2 | | 11 |

Die erfassten Daten der nach dem Säuglingsalter erfolgten KFO-Therapie spiegeln nur ein ungenaues Bild des tatsächlichen Behandlungsumfanges wider, wie in der Diskussion noch genauer ausgeführt wird. Die Frage, ob das nach frühkindlicher KFO-Behandlung stimulierte Mandibularwachstum ausreichend war, um die Mikrogenie auszugleichen, lässt sich anhand der gewonnenen Daten nicht beantworten. Für zumindest 13,2% der Patienten scheint dies nicht der Fall zu sein, da später eine KFO-Behandlung wegen Distalbisses eingeleitet wurde.

8.2 Tierexperimentelle Ergebnisse

8.2.1 Aufteilung der Vergleichsgruppen

Insgesamt wurden 45 Mäusefeten vermessen. Eine Teilung in 2 Gruppen erfolgte nach dem Merkmal Spaltbildung. Sie fand sich bei $n = 24$ (= 53,3 %) der untersuchten Mäusefeten und bildete die Gruppe 1. Der Gruppe 2 wurden die Mäusefeten ohne Spaltbildung mit $n = 21$ (= 46,7 %) zugeordnet (Abb. 30).

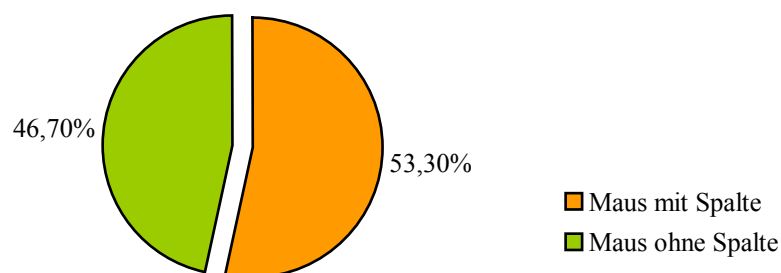


Abb. 30: Gruppenverteilung der Versuchstiere

8.2.2 Relation Unterkieferlage zur Spaltbildung

Die Lage des Unterkiefers (UK) auf der Profilaufnahme zeigte im Vergleich der beiden Gruppen eine signifikante Rücklage des Unterkiefers in der Gruppe der Mäusefeten mit Spaltbildung (Mann-Whitney-Test: $p < 0,05$) mit einem Mittelwert von 2,53 mm gegenüber der mittleren Unterkieferrücklage der Gruppe ohne Spaltbildung von 1,25mm (Tab. 8, Abb. 31).

Tab. 8: Unterkieferrücklage in mm

| Maustyp | Mittelwert | Median | N |
|-------------------------|-------------------|---------------|----------|
| Maus mit Spalte | 2,5254 | 2,5600 | 24 |
| Maus ohne Spalte | 1,2514 | 1,2700 | 21 |
| insgesamt | 1,9309 | 1,7100 | 45 |

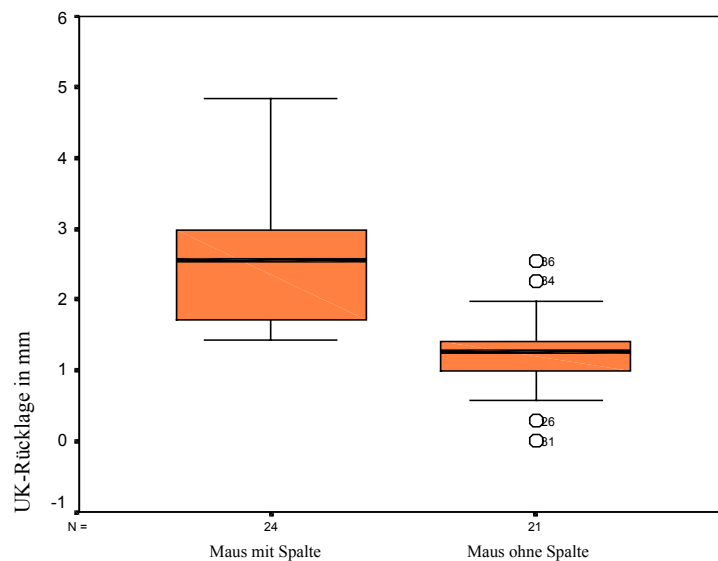


Abb. 31: Unterkieferrücklage in (mm) in Abhängigkeit vom Gruppenmerkmal

Zusätzlich zur Vermessung der Unterkieferrücklage (mm) wurde der Winkel ($^{\circ}$) als Maßstab der Einlagerung des Unterkiefers zum übrigen Gesichtsskelett herangezogen.

Im Ergebnis fand sich auch hier in der Gruppe der Mäusefeten mit Spaltbildung die signifikant größere Unterkieferrücklage (Mann-Whitney-Test: $p < 0,05$) mit einem Mittelwert von $103,3^{\circ}$ gegenüber denen ohne Spaltbildung mit einem Mittelwert von $108,2^{\circ}$ (Tab. 9 und Abb. 32).

Tab. 9: Unterkieferrücklage in °

| Maustyp | Mittelwert | Median | N |
|------------------|------------|---------|----|
| Maus mit Spalte | 103,3750 | 103,000 | 24 |
| Maus ohne Spalte | 108,2500 | 108,000 | 21 |
| insgesamt | 105,5909 | 105,500 | 45 |

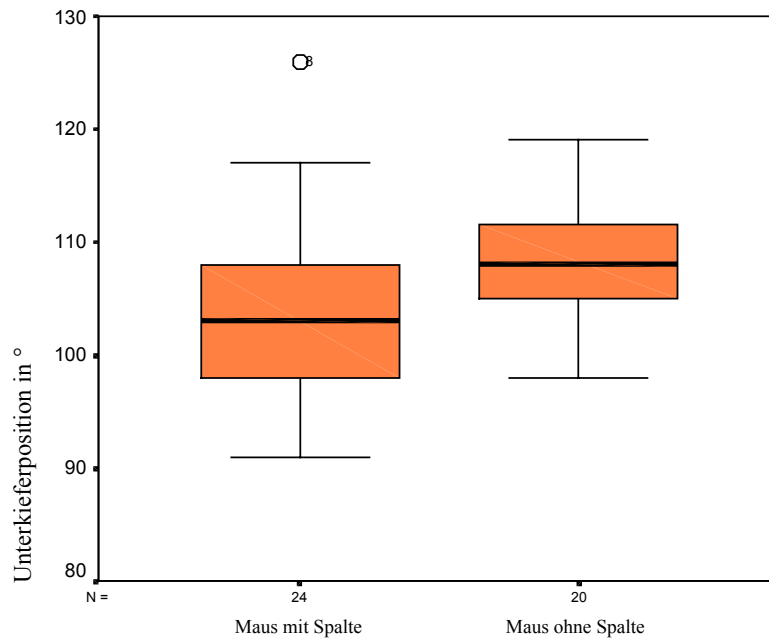


Abb. 32: Unterkieferposition (in °) in Abhängigkeit vom Gruppenmerkmal

Unter Zuhilfenahme interpolierter Kurven, welche die Unterkieferrücklage in Abhängigkeit vom Merkmale Spaltbildung darstellen, ist ein markierter Überschneidungsbezirk erkennbar. In diesem treten Mäusefeten mit und ohne Spaltbildung auf. Darüber hinaus sind alle Mäusefeten mit einer Unterkieferrücklage größer als 2,5 mm Spaltträger bzw. alle kleiner als 1,42 mm sind frei von Spalten (Abb. 33).

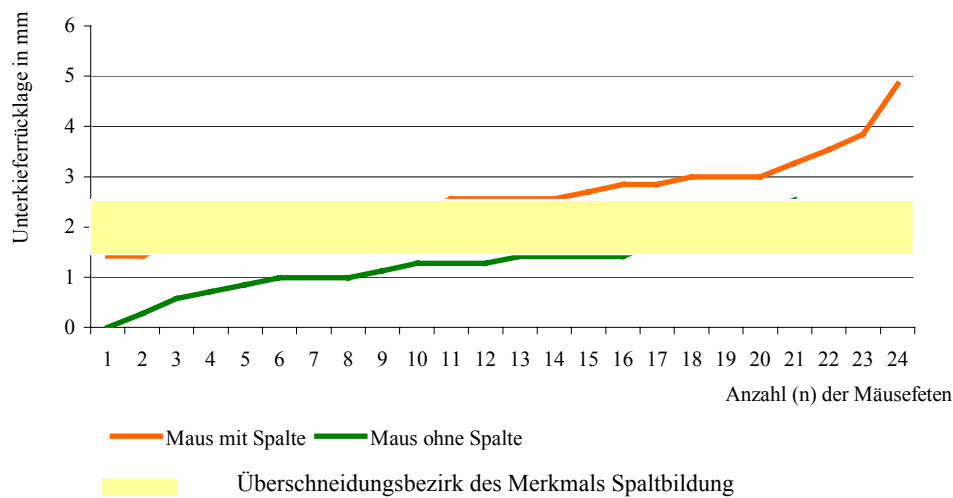


Abb. 33: Verteilung der Spaltbildung in Abhängigkeit von der Unterkieferrücklage

8.2.3 Relation Zungenlage zur Spaltbreite

Bei den 24 Feten mit Spaltbildung wurde während der Öffnung der Mundspalte die Zungenlage in Bezug zur Spalte festgehalten. Hierbei konnte eine zufällige Gleichverteilung festgestellt werden, denn bei 12 Mäusen befand sich die Zunge zwischen den Spaltträgern und bei weiteren 12 frei in der Mundhöhle. Zum Zwecke der Übersichtlichkeit enthält die Tabelle 10 an Stelle genauer Messwerte eine Gruppierung nach der Breite der Gaumenspalte.

Tab. 10: Zungenlage in Abhängigkeit von der Gaumenspalbreite

| Gaumenspalbreite gruppiert | Zungenlage | | gesamt |
|-------------------------------|---------------|-----------------------|--------|
| | in der Spalte | frei in der Mundhöhle | |
| ≤2,5 mm | | 8 | 8 |
| ≤4,5 mm | 2 | 4 | 6 |
| ≤7,0 mm | 10 | | 10 |
| insgesamt | 12 | 12 | 24 |

Die Messung der Gaumenspalbreite ergab einen Median von 3,4 mm mit einem Minimum bei 1,6 mm und einem Maximum bei 6,3 mm. Die Gegenüberstellung von Zungenlage zur Spaltbreite zeigte eine Überschneidung am Median von 3,4 mm, das heißt bei allen breiteren Spalten befand sich die Zunge in der Spalte bzw. bei allen schmaleren Spalten frei in der Mundhöhle (T-Test $p < 0,05$) (Abb. 34).

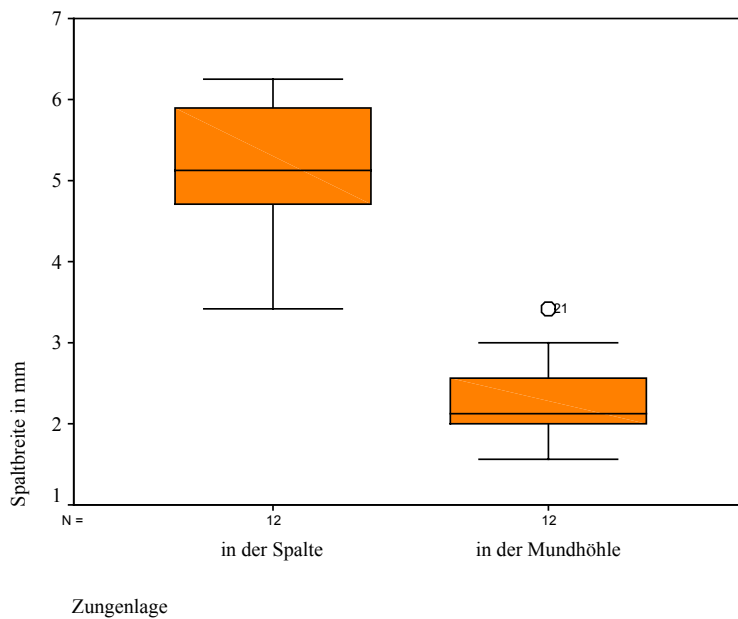


Abb. 34: Zungenlage in Relation zur Spaltbreite

8.2.4 Relation Zungenlage zur Unterkieferlage bzw.-position

Weiterhin sollte in der Gruppe der Mäusefeten mit Spaltbildung der Einfluss der Zungenlage auf die Unterkieferrücklage bestimmt werden (Tab. 11, Abb. 35). Hierbei zeigte sich, dass die Zungenlage in Bezug zur Spalte keinen Einfluss auf die Rücklage des Unterkiefers zu haben schien, denn bei den Feten mit der größeren Unterkieferrücklage befand sich die Zunge überraschenderweise frei in der Mundhöhle (Tab. 11). Diese Aussage zeigte sich im T-Test statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tab. 11: Unterkieferrücklage (in mm) in Abhängigkeit von der Zungenlage

| Zungenlage | Mittelwert | Median | N |
|------------------------------|----------------|----------------|----|
| | UK-Rücklage mm | UK-Rücklage mm | |
| in der Spalte | 2,1700 | 1,9200 | 12 |
| frei in der Mundhöhle | 2,8808 | 2,7750 | 12 |
| insgesamt | 2,5254 | 2,5600 | 24 |

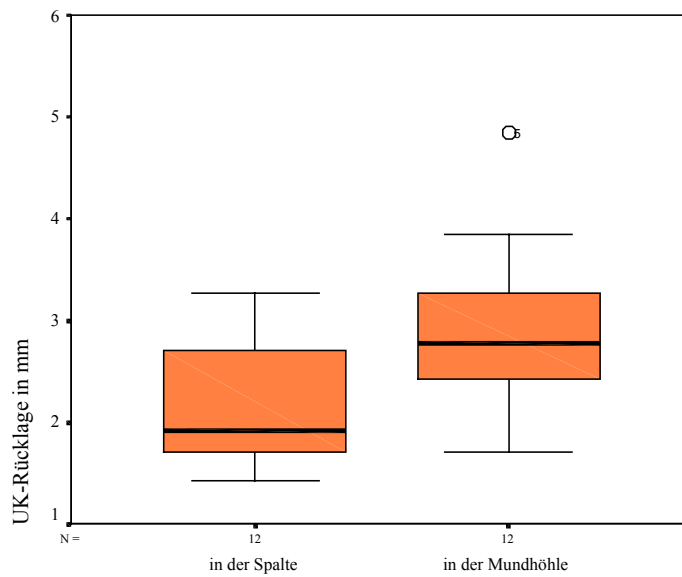


Abb. 35: Unterkieferrücklage (in mm) in Abhängigkeit von der Zungenlage

Auch diese Aussage wurde durch die im Winkel gemessene Unterkieferrücklage überprüft (Tab. 12, Abb. 36). Dabei fand sich eine lediglich geringfügig größere Unterkieferrücklage in der Gruppe der Feten, bei denen die Zunge in der Spalte lag. Die Abweichungen sowohl im Mittel- als auch im Medianwert zur anderen Gruppe waren so minimal, dass die Überprüfung mittels statistischer Tests erwartungsgemäß keine Signifikanz anzeigte ($p > 0,05$).

Tab. 12: Unterkieferrücklage (in °) in Abhängigkeit von der Zungenlage

| Zungenlage | Mittelwert UK-Position ° | Median UK-Position ° | N |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----|
| in der Spalte | 103,333 | 101,5000 | 12 |
| frei in der Mundhöhle | 103,4167 | 105,0000 | 12 |
| insgesamt | 103,3750 | 103,0000 | 24 |

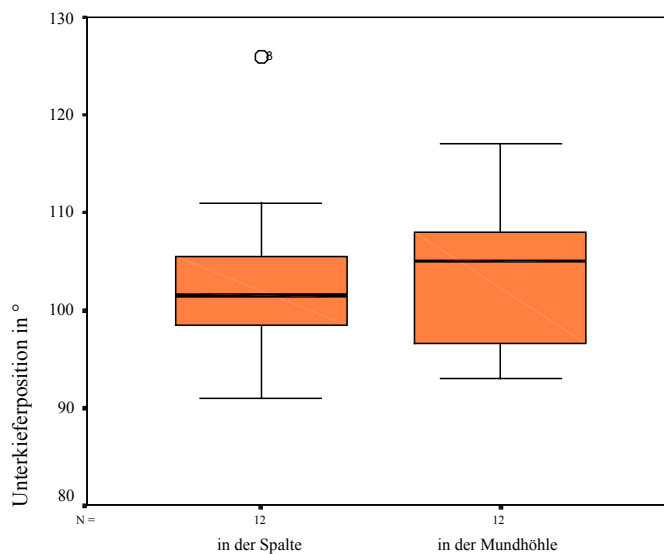


Abb. 36: Unterkieferposition (in °) in Abhängigkeit von der Zungenlage

8.2.5 Relation Unterkieferlage bzw.-position zur Gaumenspalbreite

Abschließend wurde der Bezug der Unterkieferlage zur Gaumenspalbreite bestimmt. Eine größere Unterkieferrücklage bei den Mäusefeten mit breiter Gaumenspalte konnte nicht ermittelt werden. Bei denjenigen Mäusefeten mit der größeren Unterkieferrücklage waren die geringeren Gaumenspalbreiten zu verzeichnen (Tab. 13, Abb. 37). Eine statistische Kontrolle wies jedoch keine Signifikanz aus ($p > 0,05$). Dieses Ergebnis steht, wie zuvor festgestellt, im Einklang mit der Tatsache, dass in dieser Gruppe die Zunge frei in der Mundhöhle lag.

Tab. 13 Unterkieferrücklage in mm in Abhängigkeit der Gaumenspalbreite

| Gaumenspalbreite (gruppiert) | Mittelwert | Median | N |
|---------------------------------|------------------------|------------------------|----|
| | Unterkieferrücklage mm | Unterkieferrücklage mm | |
| ≤2,5 mm | 2,8800 | 2,9200 | 8 |
| ≤4,5 mm | 2,7050 | 2,4900 | 6 |
| ≤7,0 mm | 2,1340 | 1,8500 | 10 |
| insgesamt | 2,5254 | 2,5600 | 24 |

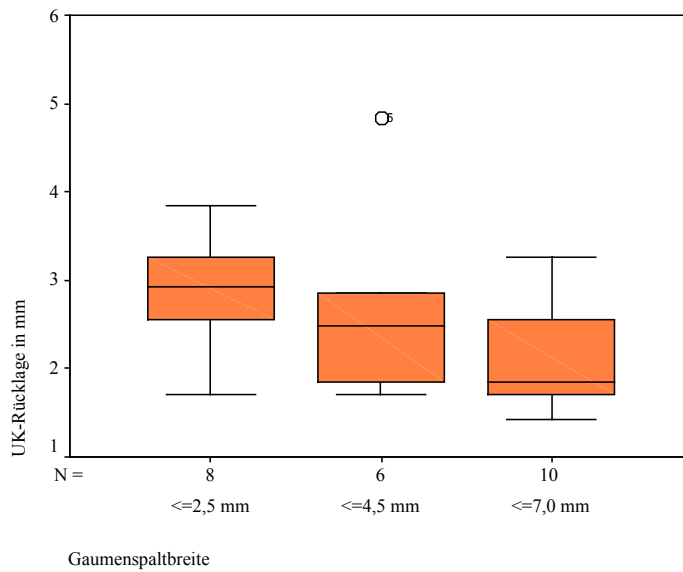


Abb. 37: Unterkieferrücklage in mm in Abhängigkeit von der Gaumenspaltbreite

Die Überprüfung an der im Winkel gemessenen Unterkieferrücklage brachte das gleiche Ergebnis. Auch hier fanden sich bei den Mäusefeten mit der größeren Unterkieferrücklage die geringeren Gaumenspaltbreiten ($p > 0,05$).

Tab. 14 Unterkieferposition in ° in Abhängigkeit der Gaumenspaltbreite

| Gaumenspaltbreite (gruppiert) | Mittelwert | Median | N |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|----|
| | Unterkieferposition ° | Unterkieferposition ° | |
| <=2,5 mm | 102,6250 | 101,5000 | 8 |
| <=4,5 mm | 103,1667 | 103,0000 | 6 |
| <=7,0 mm | 104,1000 | 103,0000 | 10 |
| insgesamt | 103,3750 | 103,0000 | 24 |

9. Diskussion

Alle bisherigen Literaturangaben bestätigen, wie wichtig das sofortige Erkennen der PRS ist, um eine richtige symptombezogene Therapie einleiten zu können. Gerade dies bedeutet für den Neonatologen und Pädiater, beim Auftreten des Symptoms Atemnot immer auch die PRS in Erwägung zu ziehen, obwohl die Inzidenz der Erkrankung gering ist.

Die im untersuchten eigenen Krankengut gezählten Fälle zwischen keinem und maximal 6 Neuerkrankungen pro Jahr weisen die Seltenheit deutlich aus. Die Inzidenz bzw. Prävalenz der PRS lässt sich im Bereich unserer Klinik nur ungenau bestimmen, da die Überweiserkliniken zu Zeiten der DDR (ehemalige Bezirke Halle und Magdeburg) andere waren als heute (vorrangig südlicher Teil des Landes Sachsen-Anhalt) und damit Ungenauigkeiten im Verhältnis zur Geburtenrate zu erwarten sind. Trotzdem sind die Angaben wegen der „Monopolstellung“ der Einrichtung in der Region für Trendaussagen geeignet [Z AHL 2003].

BIXLER und CHRISTIAN (1971), BUSH und WILLIAMS (1983) sowie MELNICK (1982) beschrieben eine Inzidenz der PRS von 0,05 – 0,23 pro 1000 Geburten [in FIGUEROA 1991]. In einer untersuchten finnischen Bevölkerungsgruppe lag sie bei 0,088 auf 1000 Geburten [RINTALA et al. 1984]. Eine aus der Region Magdeburg stammende Untersuchung wies ebenfalls eine Prävalenz der PRS von 0,088 auf 1000 Geburten für einen 22jährigen Erfassungszeitraum auf [RÖSCH 1998]. Die der Literatur zu entnehmenden Daten belegen somit hinlänglich die Seltenheit der PRS.

Begründungen für die Diskrepanz der angegebenen Werte zwischen den vorangestellten Literaturangaben können vor allem in der unterschiedlichen Ausprägung der Symptome und ihrer diagnostischen Zuordnung gefunden werden. Durch das vielschichtige klinische Bild und die häufigen Begleitfehlbildungen muss davon ausgegangen werden, dass in vielen Fällen die Diagnose PRS gar nicht erst gestellt wurde. Bereits 1965 ermittelte DENNISON, dass nicht jeder Säugling mit einer Gaumenspalte und einer nur geringen Mikrogenie sowie Glossoptose unter der PRS erfasst wurde, wenn er nicht zusätzlich durch eine Atemstörung aufgefallen war. Zudem verzerren die genannten Syndrome, die mit einer PRS einhergehen, die Daten für Prävalenz und Inzidenz, da die Erfassung dann zum Teil unter dem übergeordneten Syndrom erfolgte [SADEWITZ 1992].

Die im Krankengut festgestellte signifikante Ungleichverteilung des Geschlechterverhältnisses zu Gunsten des weiblichen Geschlechts von 3:2, findet Bestätigung in vorangegangenen Untersuchungen anderer Autoren. So ermittelten auch ELLIOTT et al. [1995] ein ähnliches Geschlechterverhältnis von ♀:♂= 61,8% : 38,2 % in einem Beobachtungszeitraum von 12 Jahren. Zu entsprechenden Ergebnissen kam auch die Untersuchung von VAN DEN ELZEN et al. [2001], die ein Verhältnis von ♀:♂= 61% : 39% fanden. Das damit ermittelte Geschlechterverhältnis entspricht dem bei isolierten Gaumenspalten, die auch das weibliche Geschlecht häufiger betreffen als das männliche [FOGH-ANDERSON 1961]. Die Ursache hierfür scheint eine Ähnlichkeit der Ätiopathogenese zu sein.

Dies bestätigt sich auch dadurch, dass eine genetische Disposition der PRS nur für einen Teil der Patienten vorhanden war. In 10,3% aller erfassten Fälle fanden sich in der Familie Spaltbildungen. Die Zahlen für Heredität bei Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten hingegen liegen deutlich höher und werden im Mittel mit 20-30% angegeben [ANDRÄ et al. 1989]. Bei keinem Patienten war in der berücksichtigten Verwandtschaft I. Grades eine PRS aufgetreten und als solche vererbt worden.

Geringfügig höhere Zahlen nachgewiesener Spaltbildungen bei Untersuchungen an Patienten mit PRS erhoben RINTALA et al. [1984] mit 22 %, LEHMANN et al. [1995] mit 13,9% und MARQUES et al. [1998] mit 27%. Aber auch sie fanden keinen weiteren Fall einer PRS in der Familiengeschichte. Der Einfluss, den die Vererbung auf die Ätiopathogenese der PRS nimmt, hat folglich anhand der vorliegenden Zahlen, wiederum ähnlich den isolierten Gaumenspalten, eine geringere Bedeutung. Der Auffassung von BECKER und PALM [1966] wonach ein unregelmäßig dominanter Erbgang mit sehr wechselnder Expressivität am Wahrscheinlichsten sei, kann allerdings ebenfalls nicht widersprochen werden. Ein Nachweis chromosomaler Veränderungen dafür verantwortlicher Genabschnitte ist bisher nur in Einzelfällen gelungen, wie durch DAVIS et al. [1981], MENKO et al. [1992], QUMSIYEH [1994] und HOUDAYER et al. [2001].

Schon in der Beschreibung des klinischen Bildes wurden die Begleitfehlbildungen charakterisiert. Ihr Auftreten kann das Krankheitsbild der kleinen Patienten in entscheidendem Maße beeinflussen. Im untersuchten Krankengut wurden Begleitfehlbildungen bei 26,5% der Gesamtfälle erfasst. Die vorgenommene Aufteilung der Patienten machte zudem deutlich, dass Patienten mit Vollbild einem 2fach höheren Risiko unterliegen, eine Begleitfehlbildung zu haben. Dieses Wissen

gewinnt für die erforderliche Diagnostik und Therapien insofern Bedeutung, als diejenigen Patienten mit Vollbild ohnehin intensivere Pflege benötigen. Blieben die zusätzlichen Begleitfehlbildungen (z.B. Vitium cordis, Ösophagusatresien, Gefäßsverlaufanomalien, zerebrale Störungen, um nur einige zu nennen) für die Therapie unberücksichtigt, würden sich die Überlebenschancen durch unerwartete Komplikationen deutlich verringern.

In der Literatur finden sich sehr abweichende Aussagen. Die Untersuchungen von RÖSCH et al. [1998] wiesen zusätzliche Begleitfehlbildungen von 13,3%, SADEWITZ [1992] von 29,0%, COHEN [1976] von 36% und von CAOUTTE-LABERGE et al. [1994] sogar von 45,6% aus. Doch trotz der variierenden Ergebnisse ist die Quintessenz aller Autoren, dass die zusätzlich auftretenden Begleitfehlbildungen entscheidenden Einfluss auf die Mortalitätsrate haben. Deshalb sollte die Intensität der klinischen Diagnostik als darüber entscheidender Faktor forciert werden.

Mit einer Häufigkeit von 10,5% stellten die Defekte des Hörvermögens und Anomalien der Gestalt des Ohres, unter dem Begriff Begleitfehlbildungen des Ohres zusammengefasst, die zahlreichste Fehlbildung dar. Häufig wiederkehrende Infektionen des Mittelohres verschlechtern die ohnehin herabgesetzte Hörleistung, die durch anatomische Fehlbildungen der PRS bedingt sind [HANDŽIĆ et al. 1995, 1996]. Die Autoren fanden in ihren Untersuchungen Hörverluste in normaler Redefrequenz bis hin zur ausgeprägten Schwerhörigkeit und schlossen daraus, dass die sozialen Kontakte deutlich beeinträchtigt waren. Sie empfahlen daher eine frühzeitige Tympanostomie da eine Tendenz zur Normalisierung des Hörvermögens auch mit zunehmenden Alter nicht gegeben war. Um eine frühestmögliche Betreuung gewährleisten zu können, ist am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, wie auch an allen ähnlichen Einrichtungen, eine Spezialsprechstunde eingerichtet worden. Kollegen verschiedener Fachrichtungen wie Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Kieferorthopäden, Zahnärzte, Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und Logopäden, die in regelmäßigen Abständen die nötigen Behandlungen einleiten und koordinieren, arbeiten hier eng zusammen. Kinder mit Begleitfehlbildungen, die nicht unmittelbar die Mund-, Kiefer- und Gesichtsregion betreffen, werden primär durch Fachärzte der entsprechenden Gebiete betreut.

Besondere Bedeutung haben die Fehlbildungen des Herz- und Gefäßsystems und des Auges. Sie haben im eigenen Patientengut einen Anteil von 5,3% an den

Gesamtfehlbildungen. Gerade sie stellen aber heute einen viel diskutierten Ansatz für die Zuordnung zur PRS und deren Abgrenzung zu spezifischen Syndromen dar. PEARL [1982] gab nach seinen Untersuchungen an Kindern mit PRS eine Häufigkeit von 20% spezifischer Herzerkrankungen an, wie Ventrikelseptumdefekt, Arterioseptumdefekt und persistierender Ductus arteriosus, und verwies auf die enge Verbindung der PRS zu spezifischen Syndromen wie dem velokardiofazialen Syndrom. Diese enge Verflechtung mit bekannten Syndromen wird unter Einbeziehung der Angaben von SMITH und STOWE [1961] ebenso deutlich. Sie registrierten für ein Drittel der PRS-Fälle Anomalien des Auges, wie Strabismus concomitans convergens oder kongenitales Glaukom und verwiesen auf deren Vorkommen als Symptom des Stickler-Syndroms, des velokardiofazialen Syndroms sowie des fetalen Alkoholsyndroms.

Die Einordnung der PRS in übergeordnete Syndrome wurde durch HANSON und SMITH [1975] erstmals beschrieben und in den folgenden Jahren durch entsprechende Daten belegt. Die aus dem eigenen Krankengut erhobene Syndromzugehörigkeit von 2,9% der Gesamtpatienten scheint dabei nicht repräsentativ. Leider war es anhand der aufgenommenen Angaben aus den Krankengeschichten der Patienten nicht möglich, eine retrospektive Zuordnung vorzunehmen. So stützt sich die Angabe der 2 Patienten mit eindeutig zugeordnetem Syndrom auf die Diagnose des untersuchenden Arztes. Daten aus der Literatur belegen jedoch anschaulich, dass die Zuordnung zu bestimmten Syndromen häufiger erfolgen kann als bisher angenommen (Tab. 15).

Tab. 15: Häufigkeiten der mit der PRS assoziierten Syndrome

| Autor | Anzahl der mit dem PRS gefundenen assoziierten Syndrome |
|-----------------------|--|
| HANSON UND SMITH 1975 | 25% |
| COHEN 1976 | 25% |
| SHPRINTZEN 1988 | 33% |
| SHPRINTZEN 1992 | 83% |
| ELLIOT 1995 | 9,1% |
| VAN DEN ELZEN 2001 | 33% |

Die zahlreichsten Syndrome sind das Stickler-Syndrom, das velokardiofaziale Syndrom, das Teachers Collins-Syndrom und das fetale Alkoholsyndrom.

Bei der Untersuchung der Kinder sollte es deshalb Ziel sein, sich nicht mit der Diagnose PRS zufrieden zu geben, sondern zu versuchen auszuschließen, dass die PRS einem assoziierten Syndrom zuzuordnen ist. Daraus würden sich Konsequenzen der einzuleitenden Behandlungen besser abschätzen lassen [in SHPRINTZEN 1992, GLANDER und CISNEROS 1992].

Die angestrebte Therapie richtet sich nach der Variationsbreite der Symptome. So ist es zu verstehen, dass bei 69% der PRS-Patienten unmittelbar nach ihrer Geburt eine symptombezogene, adäquate Therapie eingeleitet wurde bzw. werden musste. In der Patientengruppen 1 mit Vollbild der PRS bedurften 94,1% aller Kinder einer postnatalen Therapie. Das Vorhandensein aller für die PRS typischen Symptome verschlechterte den Zustand der Neugeborenen so stark, dass die Notwendigkeit einer Therapie bei ihnen etwa 20 mal höher war als bei denen mit Teilsymptomatik.

Die Aufgliederung der Therapieart in Abhängigkeit von der Symptomatik gibt hierbei Auskunft über die Verteilung der eingesetzten Methoden. Prinzipiell wurden die konservativen wie Sondenernährung, Bauch- oder Seitlagerung und das Einsetzen einer Gaumenplatte in beiden Gruppen am häufigsten angewendet. Die invasiven Eingriffe wie die Glossopexie oder die UK-Drahtextension kamen fast nur bei Säuglingen zur Anwendung, die das Vollbild der PRS aufwiesen und deren Mikrogenie und Glossoptose durch asphyktische Zustände lebensbedrohend waren.

Eine Überprüfung der Häufigkeiten der angewendeten Methoden im Verlauf der untersuchten Jahre zeigte einen Trend weg von den invasiven Methoden. Während die Verwendung konservativer Verfahren über die Jahre hinweg gleich blieb, sank die Anzahl der invasiven Eingriffe. Das entspricht auch den Erfahrungen anderer Autoren. Zur Gewährleistung einer suffizienten Atmung werden zunächst primär konservative Maßnahmen empfohlen und nur beim Scheitern werden operative Schritte angewandt. Die Festlegung des Zeitpunktes, ab wann konservative Mittel nicht mehr ausreichen, unterliegt der individuellen Einschätzung des betreuenden Arztes und wird bis heute kontrovers beurteilt. Autoren wie DELORME [1989] und ARGAMASO [1992] gaben aus ihren Erfahrungen an, dass bei tendenziell abzusehendem Scheitern konservativer Mittel die frühzeitige Glossopexie einen schnellen Therapieerfolg sichert. PASYAYAN und LEWIS [1984], CAOUILLE-LABERGE et al. [1992], SHER [1992], SHPRINTZEN [1992], SINGER und SIDOTI [1992] sowie WAGENER

et al. [2003] sahen hingegen invasive Verfahren nur in speziellen Fällen als sinnvoll an, wenn auch über Wochen versuchte Maßnahmen wie Bauch- oder Seitlagerung, Flaschenfütterung, nasopharyngeale Intubation oder Sondenernährung nicht den gewünschten Erfolg brachten. Die eigene Schule vertritt die Meinung, dass spätestens mit der Notwendigkeit der endotrachealen Intubation über die Notmaßnahmen hinaus eine Glossopexie indiziert ist. Das gegenwärtig verfolgte Ziel besteht somit darin, alle Möglichkeiten der konservativen Intensivbetreuung zu nutzen, bevor im Einzelfall auch invasive Verfahren zur Anwendung kommen. Dabei sollte der kleine Patient nicht überfordert bzw. Sekundärschäden (Trachea) riskiert werden.

Wie bereits beschrieben, findet sich in der klassischen Darstellung Robins selbst keine Nennung der Gaumenspalte. Auch PFEFFERKORN [1964] gab ihr Vorkommen nur für 64 – 80 % der Fälle an. Bis heute gilt sie als fakultatives Symptom und die Angaben zum Auftreten schwanken je nach Autor zwischen 60% [SADEWITZ 1992] und 90,4 % [CAOUILLE-LABERGE et al. 1992]. Bei der im eigenen Patientengut beobachteten und zu hoch erscheinenden Häufigkeit von 98,5% liegt eine einrichtungsspezifische Selektion vor. Sie beruht auf der retrospektiven Zuordnung ohne das Vorliegen weiterer diagnostischer Kriterien und stellt damit einen Schwachpunkt dar. Die Einflussnahme der Gaumenspalte auf die Ausprägung des klinischen Bildes ist dennoch unbestritten. Dass dem bloßen Vorhandensein der Spaltbildung dabei eine größere Relevanz für die Atemschwierigkeiten beizumessen ist als ihrer Ausdehnung in Spaltbreite und –länge, zeigten auch Untersuchungen von HOTZ und GNOINSKI [1983] und RINTALA et al. [1984].

Die Gaumenplastiken zum Verschluss der Spalte wurden, entsprechend einem klinikinternen Ablauf, im zweiten Lebensjahr durchgeführt. Dabei zeichnete sich eine Häufung bestimmter operativer Verfahren ab, die sich nicht von der Behandlung üblicher Gaumenspalten unterschieden. Die Betrachtung dieser Verfahren über den Beobachtungszeitraum gibt einen vom herrschendem Wissenschaftsstand geprägten Wechsel wieder. Die seit Ende der 80er Jahre in unserer Klinik gebräuchliche Gaumenplastik nach FURLOW fand in der Analyse von COHEN et al. [1994] Bestätigung. Seine Untersuchungen an menschlichen Föten mit Gaumenspalten zeigten den Grad der abnormalen Myogenese der Muskeln des weichen Gaumens auf. Seiner Empfehlung nach sind diese Fehlbildungen am ehesten mit der Plastik nach FURLOW zu beseitigen. Den Erfolg dieser Methode spiegelten auch Nachuntersuchungen an 114 Fällen am Zentrum für Zahn-, Mund- und

Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wider [SCHUBERT et al. 2002].

Die frühkindliche KFO-Behandlung richtet sich, wie aus Tab. 7 ersichtlich wird, nach der Symptomatik. Während 56% der Kinder mit Vollbild einer KFO-Therapie zugeführt wurden, betrug der Anteil in der Gruppe der Kinder mit Teilsymptomatik nur 32%. Von ihnen wurden am häufigsten diejenigen behandelt, die als Teil der Symptome eine Retro- oder Mikrogenie aufwiesen.

Das am häufigsten eingesetzte Gerät war die Gaumenplatte, mit deren Anwendung es gelang, die Zunge aus der vertikalen Position in der Spalte umzuorientieren, die Verbindung zwischen Mund- und Nasenraum zu trennen und die Saugbefähigung des Kindes zu stimulieren [ZSCHIESCHE 1985]. Mit dem FKO-Gerät wird die frühzeitige Nachentwicklung der Mandibula angestrebt. Ob das eigene Wachstumspotenzial der Mandibula nach dieser Stimulation ausreicht, um die normalen Dimensionen zu erreichen, wird bis heute kontrovers beurteilt. Messungen von ZSCHIESCHE [1984] ergaben, dass nach etwa 12 Monaten der Unterkiefer in Größe und Form dem eines normal entwickelten, gleichaltrigen Säuglings entspricht. Andere Autoren widerlegten dies. DASKALOGIANNAKIS et al. [2001] stellten für einen Beobachtungszeitraum bis zum 5. Lebensjahr fest, dass es zu keinem Aufholen des Mandibularwachstums gegenüber einer Vergleichsgruppe gekommen war. Eine amerikanische retrospektive Longitudinalstudie, in der Fernröntgenseitenaufnahmen von Patienten mit PRS und isolierten Gaumenspalten mit denen einer Normalpopulation verglichen wurden, zeigte, dass es nur zu einem teilweisen Aufholen des Mandibularwachstums (partial mandibular catch-up growth) bei PRS kam und sich bis ins Erwachsenenalter eine kleinere Maxilla, Mandibula und schmalere Atemwege nachweisen ließen [FIGUEROA et al. 1991]. LAITINEN et al. [1997, 1998] konnten für ihre finnische Population gleiches nachweisen. Sie ermittelten zwar in den ersten zwei Lebensjahren ein gesteigertes mandibuläres Wachstum, fanden aber, dass eine normale kraniofaziale Dimension nicht erreicht wurde. Auch wenn am jungen Erwachsenen das Profil durch die bedeckenden Weichteile weniger retrognath erscheint und die Zähne neutrale Verzahnung zeigen können, weist das Fernröntgenseitenbild die Retrognathie und eine inferior und posterior rotierte Mandibula auf.

Der Versuch, das eigene Patientengut retrospektiv hinsichtlich des späteren Mandibularwachstums zu charakterisieren, scheiterte an der relativ geringen Anzahl

der PRS-Patienten, die kieferorthopädisch durch das Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg selbst betreut wurden.

Um ätiopathogenetische Zusammenhänge zu finden, wurde der Einfluss von Spaltbildung und Zungenposition auf die Unterkieferlage an Mäusefeten untersucht. Der Ablauf der Palatogenese der Maus und des Menschen zeigt überwiegend Gleichheit. Nur zeitliche Unterschiede sind auffallend anders [SCHUBERT 1980, SYSKA 2000]. Diese Übereinstimmungen in der Ausbildung der Lippen-, Kiefer- und Gaumenregion bei den Säugerspezies und das Wissen über die zeitlichen Abläufe führten dazu, dass die Genese der Spaltbildungen am Menschen im Tiermodell nachvollzogen werden konnte [EDWARD und NEWALL 1985]. Aus Untersuchungen zur Induktion von Spalten durch teratogene Substanzen, physikalische Schädigungen (z.B. Strahlen), peristatische Faktoren (Stress, Ernährung, rassistische Zugehörigkeit) und genetische Bedingungen (Inzuchtstämme) resultierten wichtigen Erkenntnisse über die Ätiologie und Pathogenese von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten.

Die hier verwendeten Mäusefeten des Stammes A/WySnJ mit einem genetischen Basisdefekt repräsentieren ein Tiermodell mit geklärter Ätiologie der Spaltbildung [JURILOFF 1995].

Vergleichende Messungen an A/WySnJ Mäusefeten mit und ohne Spaltbildungen anhand gewonnener Fotografien wiesen eine deutliche Hypoplasie der maxillären und nasalen Prominenz aus [WANG und DIEWERT 1992]. Die Unterkieferlage sowie die Einflussnahme der Spalte selbst auf die Unterkieferlage blieben unbeschrieben. Die eigenen Ergebnisse beweisen an dieser Stelle die signifikant größere Unterkieferrücklage in der Gruppe der Mäusefeten mit Spaltbildung. In Analogie dazu finden wir bei DA SILVA FILHO et al. [1993] eine Bestätigung, der diese Unterkieferrücklage auch für die von ihm untersuchten Patienten mit Spaltbildungen fand. Vergleichbare Ergebnisse, wie von LAITINEN und RANTA [1992] und FIGUEROA et al. [1991], die eine größere Rücklage des Unterkiefers bei Patienten mit PRS gegenüber solchen mit isolierter Gaumenspalte nachwiesen, können mit diesem Tiermodell nicht nachvollzogen werden, dürften aber Ausdruck der höheren Schädigung bei Patienten mit PRS gegenüber solchen mit isolierten Gaumenspalten sein.

Die Zungenposition bei den untersuchten Mäusefeten stimmte mit den Erwartungen überein. Bei den breiteren Gaumenspalten befand sich die Zunge in der Spalte, bei den schmaleren in der Mundhöhle. Analoge Ergebnisse an Säuglingen mit PRS brachten die Beobachtungen von SERGL [1970], HOTZ und GNOINSKI [1982], und ZSCHIESCHE [1985]. Ihren Untersuchungen zufolge schien die Zungenspitze in vertikaler Position geradezu eingeklemmt zwischen den Spalträndern. Sie verharrt somit in einer frühembryonalen Position und stellt ein mechanisches Hindernis zur Fusion des sekundären Gaumens dar.

Eine Einflussnahme der Zungenposition auf die Unterkieferrücklage ließ sich nicht nachweisen, denn gerade bei Mäusefeten mit Zungenlage in der Spalte konnte eine größere Unterkieferrücklage nicht gefunden werden. Genauso muss eine Wirkung der Gaumenspaltbreite auf die Unterkieferrücklage verneint werden. Die Ergebnisse weisen an dieser Stelle bei breiteren Spalten die geringere Unterkieferrücklage aus.

Es lässt sich daher folgende Erkenntnis ableiten:

Da sowohl die Zungenposition als auch die Gaumenspaltbreite nicht mit einer signifikanten Änderung der Unterkieferrücklage verbunden waren, muss die Unterkieferrücklage selbst der kausalpathogenetische Faktor sein. Ab einer bestimmten Unterkieferrücklage, in der Untersuchung ab 2,5 mm, haben alle Feten eine Spalte. Zuvor existiert ein Überschneidungsbezirk (Abb. 33), in dem es bei zunehmender Unterkieferrücklage Feten mit und ohne Spalten gibt. Die Erklärung dafür ist in der vorn beschriebenen Embryologie der Mundhöhle zu finden. Mit zunehmender Rücklage des Unterkiefers kann der Deszensus der Zunge und damit die Freigabe der Gaumenfortsätze nicht mehr erfolgen. Die Platzverhältnisse der hierfür nötigen Änderung der Zungenposition sind nicht mehr ausreichend. Es existiert demnach ein Umschlagpunkt, jenseits dessen alle Individuen infolge der Unterkieferrücklage eine Spaltbildung besitzen.

Entsprechende Ergebnisse brachten auch die Untersuchungen von RICKS et al. [2002], an homozygoten Mäusen mit semi-dominanter Col2a1 Mutation. Aufgrund einer angeborenen Wachstumsverzögerung des Meckel Knorpels und einer Pseudomakroglossie dieses Mäusestammes kommt es zur Unterkieferrücklage und zur Fehlbildung des sekundären Gaumen wie es für die PRS typisch ist. Ob allerdings für diese Unterkieferhypoplasie eine verringerte muskuläre Aktivität der Zunge primär verantwortlich sein könnte, konnte nicht geklärt werden.

Aufgrund offensichtlicher Parallelen zwischen der PRS und den isolierten Gaumenspalten lohnt ein Vergleich der kausalpathogenetischen Faktoren beider (Tab. 16).

Tab. 16: Gemeinsame Merkmale und Unterschiede bei Patienten mit PRS mit isolierten Gaumenspalten

| | PRS | Isolierte Gaumenspalte |
|------------------------|---|--|
| Gemeinsamkeiten | Unterkieferrücklage Geschlechterverhältnis ♀:♂= 3 : 2 genetische Veranlagung betrifft gleichen Anteil der Patienten (10%) häufiges Auftreten von Begleitfehlbildungen und Vergesellschaftung mit Syndromen | |
| Unterschiede | Glossoptose ausgeprägte Unterkieferrücklage Gaumenspalte fakultativ (bis 70%) | fehlende Glossoptose keine oder mäßige Unterkieferrücklage Gaumenspalte primäres Merkmal(100%) |

Im Vergleich zwischen Patienten mit PRS und solchen mit einer isolierten Gaumenspalte wird deutlich, dass, im Gegensatz zu anderen Spaltbildungen, häufiger das weibliche Geschlecht betroffen ist. Übereinstimmend mit den eigenen Ergebnissen der PRS wird in der Literatur für isolierte Gaumenspalten ein Verhältnis von ♀:♂= 3 : 2 angegeben [RÖSCH et al. 1998, HORCH 1998, ANDRÄ und NAUMANN 1989, ELLIOTT et al. 1995, VAN DEN ELZEN et al. 2001]. Auf Grund der Übereinstimmungen des gefundenen Geschlechterverhältnisses bei PRS und Patienten mit isolierten Gaumenspalten erscheint es daher naheliegend eine ähnliche oder sogar gleiche Ätiopathogenese anzunehmen.

Die genetische Disposition lässt sich sowohl für Patienten mit PRS als auch für solche mit isolierten Gaumenspalten nur für ein Zehntel aller Fälle nachweisen. Die bei den eigenen Patienten mit PRS gefundenen Spaltbildungen bei Familienangehörigen I. Grades mit 10,3% ähneln den Angaben anderer Autoren über die Häufigkeit nachgewiesener familiärer Spaltbildungen von 22% [RINTALA et al. 1984], 13,9% [LEHMANN et al. 1995] und 27%. [MARQUES 1998]. Auch hier wird

bei Gegenüberstellung familiärer Heredität der PRS und isolierter Gaumenspalten mit 12,11% [ANDRÄ und NAUMANN 1989] die Übereinstimmung offensichtlich.

Vergleichbar sind auch Argumente zur Ätiologie von isolierten Gaumenspalten und der PRS. Wie vorn beschrieben sind hier sowohl exogen als auch endogen wirkende Faktoren ausschlaggebend [COHEN 1976, SADEWITZ 1992, SHPRINTZEN 1992]. Die bisherigen Untersuchungen für die Entstehung isolierter Gaumenspalten ziehen ein multifaktorielles genetisches System in Betracht, bei dem additive Polygenie und Exogenie gleichermaßen eine Rolle spielen [HORCH 1998]. Es wurde nachgewiesen, dass es häufig exogener Einflüsse bedarf, die genetisch determinierte Bereitschaft für die Spaltbildung zu realisieren. Nach dem Schwellenwertmodell führen die exogenen Einflüsse zu einer Erniedrigung des Schwellenwertes und somit zur möglichen Spaltbildung [ANDRÄ und NAUMANN 1989].

Für 26,5% aller Patienten mit PRS wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Begleitfehlbildung nachgewiesen. Die Literaturangaben diesbezüglich schwanken zwischen 13% und 45% [SADEWITZ 1992, CAOUTTE-LABERGE et al. 1994, RÖSCH et al. 1998]. Die Angaben für das Auftreten von zusätzlichen Fehlbildungen bei isolierten Gaumenspalten liegen zwischen 20% und 40%. [ANDRÄ und NAUMANN 1989, HORCH 1998].

Der Einfluss der Spalte auf die Rücklage des Unterkiefers ließ sich deutlich am gewählten Tiermodell nachweisen. Die Rücklage des Unterkiefers stellt als eines der Hauptsymptome einen wesentlichen Bestandteil der Symptomentrias der PRS dar. Dass eine Rücklage des Unterkiefers auch bei Patienten mit isolierten Gaumenspalten existiert, bewiesen die Untersuchungen von DA SILVA FILHO et al. [1993]. Vergleichende Untersuchungen von Patienten mit PRS und isolierten Gaumenspalten wiesen aber auch den Unterschied zwischen beiden nach. In Vermessungen zeigte sich die signifikant größere Rücklage des Unterkiefers bei PRS-Patienten [LAITINEN und RANTA 1992, FIGUEROA et al. 1991].

Wesentlicher Unterschied zwischen beiden Patientengruppen ist das Fehlen der Glossoptose bei Patienten mit isolierter Gaumenspalte. Zudem gilt die Gaumenspalte bis heute als fakultatives Symptom, das nur bei 60-90% aller Patienten mit PRS gefunden wird [SADEWITZ 1992, CAOUTTE-LABERGE et al. 1992].

Schlussfolgernd aus dem Vergleich von PRS und isolierten Gaumenspalten ist eine gemeinsame ätiopathogenetische Grundlage beider anzunehmen. JELINEK und PETERKA wiesen experimentell nach, dass sich das morphogenetische, den sekundären Gaumen bildende System der Mundhöhle aus mehreren Subsystemen

(Gesichtsfortsätze, Gaumenplatten, Mandibula und Zunge) zusammensetzt [JELINEK und PETERKA 1981]. Vermutlich ist bei der PRS der glossomandibuläre Komplex durch die ausgeprägte Unterkieferrücklage und Glossoptose in besonderem Maße geschädigt. Abhängig vom Grad dieser Störung kann es zur Ausbildung der Gaumenspalte kommen. Dahingegen könnten die Ursachen isolierter Gaumenspalten auch in Störungen anderer Subsysteme liegen.

10. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit wurden in einer Literaturzusammenstellung verschiedene Theorien der Ätiologie und Pathogenese der PIERRE-ROBIN-SEQUENZ dargelegt. Für einige Fälle der PRS konnte anhand eines gehäuften familiären Vorkommens eine mögliche Vererbung nachgewiesen werden. In Einzelfällen wurden sogar chromosomale Veränderungen dokumentiert. Die Mehrzahl der Autoren sah die Ätiologie jedoch als heterogen an. Die Pathogenese wurde ebenso wie die Ätiologie uneinheitlich erklärt. Argumente, die aus rein mechanisch wirkenden Faktoren die vorhandenen Symptome erklärten, gab es ebenso viele wie solche, die kausalpathogenetisch die Mikrogenie, fehlerhaft inserierende Muskulatur sowie die Glossoptose für das Entstehen der PRS verantwortlich machten.

Die Sichtweise, dass es sich bei einem großen Patientenanteil der PRS um den Bestandteil eines übergeordneten Syndroms handelt, ist dagegen verhältnismäßig neu. Die unterschiedlichen Auffassungen zur Ätiopathogenese spiegeln sich auch in den Behandlungsmethoden wider. Je nach angenommener Ursache der PRS gab es verschiedene Vorschläge, um die auftretenden Symptome zu behandeln. Eine grobe Zuordnung konnte in Sofort- und Dauermaßnahmen mit konservativen, operativen und kieferorthopädischen Verfahren erfolgen.

Mit dem Ziel ätiopathogenetische Zusammenhänge aufzeigen zu können, wurden in eigenen Untersuchungen 68 Patienten mit PRS retrospektiv kontrolliert und tierexperimentelle Untersuchungen durchgeführt. Für die PRS konnte eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit einem Verhältnis von ♀:♂=3:2 festgestellt werden. Eine genetische Disposition, erhoben am Anteil in der

Verwandtschaft I. Grades ausgebildeter Spaltbildungen, für diese Erkrankung fand sich nur bei einem Zehntel der Patienten. Im Zusammenhang mit der PRS sind Begleitfehlbildungen häufig und wurden bei einem Gesamtanteil von 26,5% der Patienten festgestellt. Die als fakultativ angesehene mediane Gaumenspalte fand sich bei 98,5% aller erfassten PSR-Patienten.

Für Aussagen bezüglich des Einflusses der Spaltbildung und Zungenlage auf die Unterkieferposition wurden Vermessungen an Mäusefeten des Stammes A/WySnJ vorgenommen. Mit Hilfe des Tiermodells konnte die Wirkung der Spaltbildung auf die Unterkieferposition nachgewiesen werden. Es zeigte sich eine Korrelation zwischen Spaltbildung und verstärkter Unterkieferrücklage. Aufgrund fehlender Abhängigkeit einer verstärkten Unterkieferrücklage zur Zungenlage und Gaumenspaltbreite wurde das Symptom Mikrogenie als kausalpathogenetischer Faktor herausgearbeitet.

Die auffälligen Parallelen zwischen der PRS und isolierter Gaumenspalten ließen den Schluss gemeinsamer ätiopathogenetischer Mechanismen zu. Während die Entstehung der Gaumenspalte bei der PRS vermutlich durch eine Störung im glossomandibulären Komplex des morphogenetischen Systems der Mundhöhle hervorgerufen wird, können die Ursachen isolierter Gaumenspalten auch in anderen Subsystemen liegen.

Um das Augenmerk auf diejenigen zu lenken, die eine Betreuung am Nötigsten brauchen, erfolgte eine Aufteilung der Patienten nach Symptomen in eine Gruppe mit Vollbild und eine mit Teilsymptomatik. Es konnte hergeleitet werden, dass sich bei Patienten mit Vollbild die Notwendigkeit einer unmittelbar postnatalen Therapie um das 20fache erhöhte. Bei der Überprüfung der angewandten Methoden zeigte sich, dass nicht wirklich neue Techniken entwickelt, sondern bewährte modifiziert und einige ganz verlassen worden sind. Der Einsatz bestimmter Methoden erfolgte weiterhin nach der für die PRS zu Grunde gelegten Pathogenese des Behandlers. Der in der Literatur zu verfolgende neue Trend, mit überwiegend konservativen Methoden zu behandeln und nur in ausgewählten Fällen die operativen Therapieverfahren zu verwenden, ließ sich auch am eigenen Patientengut belegen. Jedoch bleibt hierfür der Schweregrad der bestimmende Faktor.

Die herausgelöst bewertete frühkindliche kieferorthopädische Behandlung bestätigte die Dringlichkeit dieser Maßnahmen für alle die Patienten, die das Vollbild der PRS

bzw. mindestens eine Mikro- oder Retrogenie als Teilsymptom aufwiesen. Da eigene auswertbare Patientenunterlagen für die Kieferrelation im Erwachsenenalter nicht in ausreichendem Maße zu Verfügung standen, wurden entsprechende Erkenntnisse aus der Literatur verwendet. Es gilt als bewiesen, dass die durch die PRS bedingte Mikrogenie nur teilweise durch Wachstumsprozesse ausgeglichen werden kann. Ein vollständiges Erreichen normaler kraniofazialer Strukturen ist jedoch nicht möglich. Auch wenn die Weichteile das Profil zum Teil harmonisieren, zeigt das Fernröntgenseitenbild immer eine Retrognathie und eine inferior und posterior rotierte Mandibula [LAITINEN et al. 1997, 1998].

Trotz der Seltenheit der PRS ist es erforderlich ihr Auftreten in Betracht zu ziehen, um je nach vorhandenen Symptomen und klinischer Erscheinung unmittelbar postnatal eine adäquate Therapie einzuleiten. Die Eventualität assoziierter Syndrome ist anhand von Begleitfehlbildungen zu prüfen, um frühestmöglich den Gesamtumfang der Erkrankungen und der einzuleitenden Therapien abschätzen zu können. Unabdingbare Voraussetzung für die optimale Betreuung der kleinen Patienten wird hierbei das Zusammenwirken aller medizinisch notwendigen Fachbereiche und die Partnerschaft mit den Eltern über Jahre hinweg sein [MARCELLUS 2001].

Abschließend soll ein Verfahren nicht unberücksichtigt bleiben, das es gestattet, sich in Zukunft auf das unmittelbar postnatal anstehende Risiko einzustellen. HSIEH et al. [1999] und MATSUMOTO et al. [2001] verfolgten in pränatalen Sonographien Schwangerschaften, die durch ein Polyhydramnion verkompliziert wurden. In späteren Stadien der Schwangerschaft konnten sie dann das Auftreten von Mikrognathien und Gaumenspalten beobachten. Sollte es tatsächlich gelingen, in pränatalen Untersuchungen die PRS zu diagnostizieren, wird es für die postnatale Versorgung des Säuglings einen entscheidenden Vorteil bringen.

11. Literatur

1. Adam, J:
Mathematik und Informatik in der Medizin.
Volk und Gesundheit, Berlin, 1980
2. Andrä A (Hrsg.), Neumann H-J:
Lippen-Kiefer-Gaumenspalten: Ätiologie, Morphologie, Klinik, komplexe
Rehabilitation.
J.A.Barth Verlag, Leipzig, 1989
3. Argamaso RV:
Glossopexy for upper airway obstruction in Robin sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 232-238
4. Bacher M, Bacher U, Göz G, Pham T, Cornelius CP, Speer CP, Goelz R,
Arand J, Wendling F, Buchner, P, Bacher A:
Three-dimensional computer morphometry of the maxilla and face in infants with
Pierre Robin sequence – a comparative study.
Cleft Palate-Craniofac J 37 (2000) 292-302
5. Baume LJ:
Die Entwicklungsmechanik des Mittelgesichtes in embryogenetischer Sicht.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 38 (1962) 1-18
6. Baxter H, Fraser FC:
The production of congenital defect in the offspring of female mice treated with
cortisone.
Mc Gill med J 19 (1950) 245-249
7. Becker R:
Die Zunge als Faktor des sagittalen Unterkieferwachstums.
Fortschr Kieferorth 21 (1960) 422-425
8. Becker R, Palm, D:
Zur kausalen und formalen Genese des Pierre-Robin-Syndroms.
Dtsch Zahnärztl Z 21 (1966) 1321-1338
9. Caouette-Laberge L, Bayet B, Larocque Y:
The Pierre Robin Sequence: review of 125 cases and evolution of the treatment
modalities.
Plast Reconstr Surg 93 (1994) 934 -942
10. Caouette-Laberge L, Plamondon C, Laroque, Y:
Subperiosteal release of the floor of the mouth in Pierre Robin sequence: experience
with 12 cases.
Cleft Palate-Craniofac J 33 (1996) 468-472
11. Cohen MM Jr:
The Robin anomalad-its non-specificity and associated syndromes.
J Oral Surg 34 (1976) 587-593

12. Cohen MM Jr:
Syndromes with cleft lip and cleft palate.
Cleft palate J 15 (1978) 306-328
13. Cohen SR, Chen LL, Burdi AR, Trotman CA:
Patterns of abnormal myogenesis in human cleft palates.
Cleft Palate-Craniofac J 31 (1994) 345-350
14. Cozzi F, Pierro A:
Glossoptosis-apnea syndrome in infancy.
Pediatrics 75 (1985) 836-843
15. Daskalogiannakis J, Ross RB, Tompson BD:
The mandibular catch-up growth controversy in Pierre Robin sequence.
Am J Orthod Dentofacial Orthop 120 (2001) 280-285
16. Da Silva Filho OG, Normando AD, Capelozza Filho L:
Mandibular growth in patients with cleft lip and/or cleft palate-the influence of cleft type.
Am J Orthod Dentofacial Orthop 104 (1993) 269-275
17. Davis JM, Clarren SK, Salk DJ:
The del (4)(q31) syndrome: A recognizable disorder with atypical Robin malformation sequence.
Am J Med Genet 9 (1981) 113-117
18. Delorme RP, Laroque Y, Caouette-Laberge L:
Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomaly: subperiosteal release of the floor of the mouth musculature.
Plast Reconstr Surg 83 (1989) 960-964
19. Dennison WM:
The Pierre Robin syndrome.
Pediatrics 36 (1965) 336-341
20. Edwards JRG, Newall DR:
The mouse as a model in human cleft palate studies.
In: Prevention of physical and mental congenital defects, Part C: Basic and medical science education and future strategies,
Allen R Liss Inc New York, 1985, S. 289 -293
21. Edwards JRG, Newall DR:
The Pierre Robin syndrome reassessed in the light of recent research.
Br J Plast Surg 38 (1985) 339-342
22. Elliot MA, Studen-Pavlovich, Ranalli DN:
Prevalence of selected pediatric conditions in children with Pierre Robin sequence.
Pediatr Dent 17 (1995) 106-111

23. Epuis V:
Anatomie et évolution du squelette facial dans les fentes labio-maxillo-palatines.
Chir Pediatr 24 (1983) 240-246
24. Eschler J, Sauthoff R:
Die Retrognathie der Neugeborenen als Folge einer inkoordinierten Funktion und ihre kausale Therapie.
Arch Kinderheilk 162 (1960) 114-126
25. Figueroa AA, Glupker TJ, Fitz MG, BeGole EA:
Mandible, tongue, and airway in Pierre Robin sequence: a longitudinal cephalometric study.
Cleft Palate-Craniofac J 28 (1991) 425-434
26. Fletcher MM, Blum SL, Blanchard CL:
Pierre Robin syndromic pathophysiology of obstructive episodes.
Laryngoscope 79 (1969) 547-560
27. Fogh-Andersen P:
Incidence of cleft lip and palate. Constant or increasing?
Acta Chir Scand 64 (1961) 106-122
28. Fraser FC, Fainstat FD:
Production of congenital defects in the offspring of mice treated with cortisone.
Pediatrics 8 (1951) 527-533
29. Fraser FC, Kalter K, Walker BE, Fainstad FD:
The experimental production of cleft palate with cortisone and other hormones.
J cell & comp Physiol 43 (1954) 237-259
30. Glander K, Cisneros GJ:
Comparison of the craniofacial characteristics of two syndromes associated with Pierre Robin sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 210-219
31. Grimm G, Pfefferkorn A, Taatz, H:
Die klinische Bedeutung des Pierre Robin Syndroms und seine Behandlung.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 43 (1964) 385-416
32. Hadley, RC, Johnson JB:
Utilization of the Kirschner Wire in Pierre Robin Syndrome.
Plast Reconstr Surg 31 (1963) 567-596
33. Härle F, Komposch G:
Problematik und Ergebnisse der dorsalen Massetertransposition nach Eschler zur Behandlung des Robin-Syndroms.
Dtsch Zahnärztl Z 27 (1972) 47-51

34. Handžić J, Ćuk V, Rišavi R, Katić V, Katušić D, Bagatin M, Štajner- Katušić S, Gortan D:
Pierre Robin syndrome: characteristics of hearing loss, effect of age on hearing level and possibilities in therapy planning.
J Laryngol Otol 110 (1996) 830-835
35. Handžić J, Ćuk V, Subotić R, Bagatin M:
Hearing levels in Pierre Robin syndrome.
Cleft Palate-Craniofac J 32 (1995) 30-36
36. Hanson JW, Smith DW:
U-shaped palatal defect in the Robin anomalad: developmental and clinical relevance.
J Pediatr 87 (1975) 30-33
37. Harris JWS:
Oligohydramnions and cortisone-induced cleft palate.
Nature 203 (1964) 533-534
38. Haym J:
Das Pierre Robin-Syndrom.
Dtsch Zahnärztl Z 24 (1969) 958-962
39. Horch HH (Hrsg.):
Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie (Praxis der Zahnheilkunde Bd. 10)
Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1998
40. Hotz M, Gnoinski W:
Gaumenspalten in Verbindung mit dem „Pierre Robin Syndrom“-eine Indikation für kieferorthopädische Frühbehandlung.
Informationen 3/83 (1983) 207-223
41. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD, Yang TC, Lee CC, Tsai CH:
The prenatal diagnosis of Pierre-Robin sequence.
Prenat Diagn 19 (1999) 567-569
42. Houdayer C, Portnoi MF, Vialard F, Soupre V, Crumiere C, Taillmite JL, Coudre R, Vazquez MP, Bahuau M:
Pierre Robin sequence and interstitial deletion 2q32.3-q33.2.
Am J Med Genet 102 (2001) 219-226
43. Jarmer K:
Die Pathogenese der Dysostosis mandibularis und des P.-Robin-Syndroms.
Zahnärztl Welt und Reform 6 (1959) 163-165
44. Juriloff DM:
Genetic analysis of the construction of the AEJ.A congenic strain indicates that nonsyndromic CL(P) in the mouse is caused by two loci with epistatic interaction.
J Craniofac Genet Dev Bio 15 (1995) 1-12
45. Jung Ch:
Das Robin-Syndrom und seine Behandlung.
Fortschr Kieferorth 24 (1963) 361-366

46. Källén K:
Maternal smoking and orofacial clefts.
Cleft Palate-Craniofac J 34 (1997) 11-16
47. Kaumheimer L:
Über die Kombination von angeborener Mikrognathie und Trichterbrust beim Säugling.
Z orthop Chir 39 (1920) 68
48. Kriens O:
Die Induktion von Gaumenspalten bei Mäusen und ihre Auswirkung auf das primordiale Knorpelskelett des Kopfes.
Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie. Bd. 16/17,
Thieme, Stuttgart, 1973, S. 46-50
49. Krüger E:
Ein einfaches Gerät zur Extensionsbehandlung bei Pierre Robin-Syndrom und doppelseitigen Kollumfrakturen bei Kindern.
Dtsch Zahnärztl Z 24 (1969) 673
50. Laitinen SH, Ranta, RE:
Cephalometric measurements in patients with Pierre Robin syndrome and isolated cleft palate.
Scand J Plast Reconstr Surg Cran Surg 26 (1992) 177-183
51. Laitinen SH, Heliövaara A, Ranta, RE:
Craniofacial morphology in young adults with the Pierre Robin sequence and isolated cleft palate.
Acta Odontol Scand 55 (1997) 223-228
52. Laitinen SH, Ranta, RE:
Sizes of dental arches in young adult patients with the Pierre Robin sequence and isolated cleft palate.
Acta Odontol Scand 56 (1998) 58-89
53. Lehman JA, Fishman JR, Neiman GS:
Treatment of cleft palate associated with Robin sequence: appraisal of risk factors.
Cleft Palate-Craniofac J 32 (1995) 25-29
54. Marcellus L:
The infant with Pierre Robin sequence: review and implications for nursing practice.
J Pediatr Nurs 16 (2001) 23-34
55. Mathis M, Frenkel, G:
Das Robin-Syndrom und im besonderen seine Behandlungsmöglichkeit.
Dtsch Zahnärztl Z 19 (1964) 585-592

56. Matsumoto M, Yanagihara T, Hanaoka U, Maesato T, Kuno A, Yamashiro C, Tnaka H, Hayashi K, Hata T:
Antenatal three-dimensional sonographic features of Pierre-Robin syndrome: case report.
Gynecol Obstet Invest 51 (2001) 141-142
57. Marques IL, Barbieri MA, Bettioli H:
Ethiopathogenesis of isolated Robin sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 35 (1998) 517-525
58. Menko FH, Madan K, Baart JA, Beukenhorst HL:
Robin sequence and a deficiency of the left forearm in a girl with a deletion of chromosome 4q33-qter.
Am J Med Genet 44 (1992) 696-698
59. Minervini F:
The Duhamel procedure for treatment of the Pierre Robin syndrome.
Plast and Reconstr Surg 51 (1973) 686
60. Moore KL:
Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
3. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York, 1990
61. Parsons RW, Smith DJ:
A modified Tongue-Lip Adhesion for Pierre Robin anomalad.
Cleft palate J 17 (1980) 144-147
62. Pasyayan H, Lewis MB:
Clinical experience with the Robin sequence.
Cleft Palate J 21 (1984) 270-276
63. Pearl W:
Congenital heart disease in the Pierre Robin syndrome.
Pediatra Cardiol 2 (1982) 307-309
64. Peterka M, Jelinek R:
Cleft palate - a morphogenetically heterogeneous congenital defect.
Acta Chir Plast 23 (1981)152-8
65. Pfefferkorn A:
Das Robin-Syndrom, eine wichtige, oft nicht erkannte Missbildung.
Kinderärztl Prax 32 (1964) 491-499
66. Qumsiyeh MB:
Distal limb anomalies, Robin sequence, and deletions in 4q31-qter.
Am J Med Gen 49 (1994) 255
67. Randall P, Krogman WM, Jahina S:
Pierre Robin and the syndrome that bears his name.
Cleft palate J 2 (1965) 237-246

68. Reichenbach E, Taatz, H:
Über die Gebissentwicklung bei Kindern mit Robin-Syndrom.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 80 (1970) 569-579
69. Ricks JE, Ryder VM, Bridgewater LC, et al.
Altered mandibular development precedes the time of palate closure in mice homozygous for disproportionate micromelia: an oral clefting model supporting the Pierre-Robin sequence.
Teratology (United States) 65 (2002) 116-20
70. Rintala A, Ranta R, Stegars T:
On the pathogenesis of cleft palate in the Pierre Robin syndrome.
Scand J Past Reconstr Surg 18 (1984) 237-240
71. Robin P:
Glossoptosis due to atresia and hypotrophy of the mandible.
J Dis Child 48 (1934) 541-547
72. Robin P:
A fall of the base of the tongue considered as a new cause of nasopharyngeal respiratory impairment: Pierre Robin sequence, a translation. (1923) classic article.
Plast Reconstr Surg 93 (1994) 1301-1303
73. Rösch C, Steinbicker V, Röse I:
Häufigkeit oraler Spaltbildungen in der Region Magdeburg.
Dtsch Z Mund Kiefer GesichtsChir 2 (1998) 5-10
74. Rosenbauer KA:
Zur Frage der Übertragbarkeit teratogenetischer Tierexperimente auf den Menschen und zur Vorausschaubarkeit von Arzneimittelkatastrophen.
Arzneimittelforschung 16 (1966) 1563-1570
75. Ryan RF, Longenecker CG, Krust L, Vincent RW:
Anterior fixation of the tongue.
Plastic Reconstr Surg 32 (1963) 318-321
76. Sachtleben P:
Zur Pathogenese und Therapie des Pierre-Robin-Syndroms.
Arch Kinderheilk 171 (1964) 55-63
77. Sadewitz VL:
Robin sequence: changes in thinking leading to changes in patient care.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 246-253
78. Schmidt, R:
Ein modifiziertes Verpaarungssystem für die Labormaus.
Zeitschr Versuchstierk 27 (1985) 206-208

79. Schettler, D:
Neue Erkenntnisse bei der Behandlung des Robin-Syndroms durch Kontrolle der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes.
Dtsch Zahnärztl Z 25 (1979) 395-400
80. Schubert J:
Experimentelle Gaumenspalten durch Röntgenbestrahlung und der Einfluss von Serotonin als Strahlenschutzstoff.
Leipzig: Med Diss 1970
81. Schubert J:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der medikamentösen Prophylaxe kongenitaler Spaltbildungen. I. Untersuchungen bei radiogen induzierten Gaumenspalten an Mäusen.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 59 (1973) 217-226
82. Schubert J:
Untersuchungen zur medikamentösen Beeinflussung experimenteller Gaumenspalten an der Hausmaus.
Halle/Saale: Med Diss B 1980
83. Schubert J:
Tierexperimentelle Gaumenspaltdenkmale als Grundlage klinischer Forschung.
Wiss Z d Ernst-Moritz-Arndt-Univ Greifswald 32 (1983) 11-13
84. Schubert J, Bartel-Friedrich S, Hemprich A:
Die Gaumenplastik nach Furlow--Erfahrungen an 114 konsekutiven Fällen.
Mund Kiefer Gesichtschir 6 (2002) 309-313
85. Schubert J, Schmidt R, Syska E
B group vitamins and cleft lip and cleft palate.
Int J Oral Maxillofac Surg 31 (2002) 410-413
86. Schumacher GH:
Embryonale Entwicklung des Menschen.
Verl. Volk und Gesundheit, Berlin, 1988
87. Sergl HG:
Unterkieferrücklage beim Robin-Syndrom und ihre funktionskieferorthopädische Behandlung.
Fortschr Kieferorthop 31 (1970) 325-344
88. Siddique S, Hauptert M, Rozelle A:
Subperiosteal release of the floor of the mouth musculature in two cases of Pierre Robin sequence.
Ear Nose Throat J 79 (2000) 816-819
89. Singer L, Sidoti E:
Pediatric Management of Robin Sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 220-223

90. Sher AE:
Mechanisms of airway obstruction in Robin sequence: implications for treatment.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 224-231
91. Shprintzen RJ:
Pierre Robin, micrognathia, and airway obstruction: the dependency of treatment on accurate diagnosis.
Int Anaesthesiol Clin 26 (1988) 84-91
92. Shprintzen RJ:
The implications of the diagnosis of Robin sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 205-209
93. Singer L, Sidoti EJ:
Pediatric management of Robin sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 29 (1992) 220-223
94. Smith JL, Stowe FR:
The Pierre Robin syndrome (glossoptosis, micrognathia, cleft palate): a review of 39 cases with emphasis on associated ocular lesions.
Pediatrics 27 (1961) 128-33
95. Stellmach R:
Die funktionelle Behandlung der Mikrogenie beim Syndrom Pierre Robin.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 27 (1957) 224-232
96. Stellmach R, Schettler D:
Betrachtungen zum Robin-Syndrom und kephalometrische Untersuchungen bei 12 Behandlungsfällen.
Dtsch Zahn Mund Kieferheilk 49 (1967) 137-149
97. Syska E.
Experimentelles Modell der Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten als pathologisches Äquivalent der Fehlbildungen des Menschen.
Halle, Univ., Med. Fak., Diss (2000)
98. Thomson HG:
Discussion for: Innovative surgical approach for the Pierre Robin anomalad: subperiosteal release of the floor of the mouth musculature.
Plast Reconstr Surg 83 (1989) 965
99. van den Elzen AP, Semmekrot BA, Bongers EM, Huygen PL, Marres HA:
Diagnosis and treatment of the Pierre Robin sequence: results of a retrospective clinical study and review of the literature.
Eur J Pediatr 160 (2001) 47-53
100. Wang KY, Diewert VM:
A morphometric analysis of craniofacial growth in cleft lip and noncleft mice.
Source J Craniofac Genet Dev Biol 12 (1992) 141-154

101. Wagener S, Rayatt SS, Tatman AJ, Gornall P, Slator R
Management of Infants With Pierre Robin Sequence.
Cleft Palate-Craniofac J 40 (2003) 180-185
102. Wunderlich P:
Über das sogenannte Robin-Syndrom.
Kinderärztl Prax 12 (1966) 567-571
103. Zahl Ch:
Diagnose- und Behandlungsspektrum von Kindern und Jugendlichen in der Klinik
und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie der Martin-
Luther-Universität Halle-Wittenberg –(Retrospektive Analyse von 1948-1997)-
Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 2002
104. Zschiesche S:
Kieferorthopädische Behandlungsmöglichkeiten von Säuglingen mit Pierre-Robin-
Syndrom.
Fortschr Kieferorth 41 (1980) 474-480
105. Zschiesche S:
Profilveränderungen bei Patienten mit Pierre-Robin-Syndrom.
Fortschr Kieferorth 45 (1984) 122-127
106. Zschiesche S:
Ist ein Zusammenhang zwischen Zungenfunktion und Unterkieferform bei Patienten
mit Pierre-Robin-Syndrom nachweisbar?
Fortschr Kieferorth 46 (1985) 72-78

12. Thesen

1. Die Charakterisierung der Erkrankung und deren hoher Stellenwert sind das Verdienst seines Namengebers PIERRE ROBIN.
2. Es muss von mehreren ätiologischen Faktoren ausgegangen werden, die zum Auftreten der PRS führen.
3. Die PRS ist selten. Ihre sichere Zuordnung wird durch das Auftreten von Begleitfehlbildungen erschwert. Dadurch erfolgt häufig eine Einstufung unter übergeordneten Syndromen.
4. Die Pathogenese der Erkrankung wird bis in die Gegenwart kontrovers beurteilt. Zu ihrer Erklärung wird eines der Hauptsymptome als kausal vorausgesetzt, von dem sich alle anderen Symptome ableiten. Die eigenen tierexperimentellen Untersuchungen weisen an dieser Stelle die Mikrogenie als kausalpathogenetischen Faktor aus.
5. Das durch die Symptomtrias geprägte klinische Bild ist unverkennbar, variiert jedoch in seinem Schweregrad. Bei denjenigen Patienten mit dem Vollbild der PRS waren die meisten Begleitfehlbildungen anzutreffen. Die Notwendigkeit eine unmittelbar postnatale Therapie einzuleiten, bestand in dieser Patientengruppe am häufigsten.
6. Die unmittelbar postnatal eingeleitete Therapie richtet sich einerseits nach dem vorliegenden Symptom, wird zum anderen aber auch maßgeblich durch das pathogenetische Modell der Behandler bestimmt.
7. Die diesbezügliche aktuelle Therapie stützt sich hauptsächlich auf konservative Behandlungsmethoden. Nur in Einzelfällen werden in Abhängigkeit vom Schweregrad des klinischen Bildes invasive, operative Verfahren angewandt.

8. Die frühkindliche kieferorthopädische Behandlung ist ein Bestandteil von vitalerhaltenden Behandlungsmaßnahmen. Sie führt jedoch nicht zum Ausgleich des gestörten Unterkieferwachstums und zu normalen kraniofazialen Verhältnissen.

9. Die auffallend ähnlichen Merkmale von Patienten mit PRS und solchen mit isolierten Gaumenspalten lassen gemeinsame ätiopathogenetische Grundlagen annehmen. Die wesentlichen Unterschiede werden aber durch die beiden Hauptsymptome (Mikrogenie und Glossoptose) bestimmt.

Lebenslauf

Persönliche Daten :

Name : Jahn
Vorname : Heiko
Geburtsdatum/-ort : 15.12.1970, Bernburg
Familienstand : verheiratet
Kinder: Tochter Hannah Charlotte Jahn

Schulbildung :

1977 - 1987 Polytechnische Oberschule in Bernburg
1987 – 1989 Erweiterte Oberschule (Abitur) in Bernburg

Wehrdienst :

1989 - 1990 Sanitätsunteroffizier

Praktisches Jahr :

1990 - 1991 Kreiskrankenhaus Bernburg / Intensivkardiologie

Hochschulbildung :

1991 - 1996 Studium der Zahnmedizin an der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg/
Medizinische Fakultät
11/1996 Staatsexamen Zahnmedizin / Erlangung der
Approbation als Zahnarzt

Berufliche Tätigkeit :

01/1997 – 12/2000 Assistent in der Univ.-Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer-
und Plastische Gesichtschirurgie /
Arbeitsbereich zahnärztliche Chirurgie Zentrum für Zahn-,
Mund- und Kieferheilkunde der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

01/2000 – 03/2001 Assistent in der Univ.-Poliklinik für Zahnärztliche Prothetik
am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

04/2001 – 01/2002 zahnärztliche Tätigkeit als Praxisvertretung in
Nienburg/S.

seit 02/2002 zahnärztliche Tätigkeit in eigener Praxisniederlassung in
Halle/S.

Erklärungen

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Titel „Neues und Bewährtes in der Ätiopathogenese und Therapie der Pierre-Robin-Sequenz“ noch nie, weder ganz noch teilweise, im Rahmen eines anderen Promotionsverfahrens vorgelegt oder veröffentlicht habe.

Die vorliegende Arbeit habe ich ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel erstellt. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Die Hilfe eines Promotionsberaters habe ich nicht in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar Geld oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher nicht veröffentlicht.

Halle, den 18.06.2003

Heiko Jahn

Danksagungen

Herrn Univ.-Prof. Dr. Dr. J. Schubert danke ich herzlichst für die Überlassung dieses Themas. Seine Anregungen, Hinweise sowie die freundliche Unterstützung und nicht zuletzt seine Geduld halfen mir wesentlich bei der Erstellung dieser Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Frau für ihr Verständnis, ihre Rücksichtnahme und ihre Unterstützung sowie für die viele Zeit, die sie investiert hat.